ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

Année 1974 N° 70

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA MALADIE HÉMOLYTIQUE DU POULAIN NOUVEAU-NÉ

THÈSE

pour le Doctorat Vétérinaire
(Diplôme d'État)

présentée et soutenue publiquement en 1974
devant
l'université Paul SABATIER de Toulouse

par

LEVEILLARD (Pierre, Claude, André)
Né le 5 Mars 1950 à Fontenay-aux-Roses (Hauts de Seine)

JURY :

PRÉSIDENT M. DUCOS Professeur à l'Université Paul Sabatier de Toulouse

ASSESSEURS
M. BERTHELON Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse
M. SAURAT Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

Année 1974 N° 70

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA MALADIE HÉMOLYTIQUE DU POULAIN NOUVEAU-NÉ

THÈSE

pour le Doctorat Vétérinaire
(Diplôme d'État)

présentée et soutenue publiquement en 1974
devant
l'université Paul SABATIER de Toulouse

par

LEVEILLARD (Pierre, Claude, André)
Né le 5 Mars 1950 à Fontenay-aux-Roses (Hauts de Seine)

JURY :

PRÉSIDENT M. DUCOS Professeur à l'Université Paul Sabatier de Toulouse

ASSESSEURS M. BERTHELON Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

M. SAURAT Professeur à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Ministère de l'Agriculture
ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

Directeur MM. LAUTIE
Directeurs honoraires PONS - DARRASPEN - FLORIO
Professeur honoraire LOMBARD

PERSONNEL ENSEIGNANT

Chaire de Pharmacie-Toxicologie
- Professeur titulaire M. GODFRAIN
- Maître-Assistant Mme BURGAT-SACAZE
Pharmacie-Toxicologie

Chaire de Physique-Chimie biologique et médicale
- Professeur titulaire MM. RICO
- Maître-Assistant BRAUN
Physique biologique et médicale
Chimie biologique et médicale

Chaire d'Anatomie des Animaux domestiques
- Professeur titulaire PAVAUX
Anatomie descriptive. Extérieur.
Anatomie appliquée. Tératologie

Chaire de Physiologie - Thérapeutique
- Professeur titulaire RUCKEBUSCH
- Maître de Conf. non Chef de Service FARGEAS
- Maître-Assistant TOUTAIN
Physiologie-Thérapeutique-Pharmacodynamie

Chaire d'Histologie-Anatomie pathologique
- Professeur titulaire VAN HAVERBEKE
- Professeur sans chaire CABANIE
- Maître-Assistant MAGNOL
Histologie-Embryologie-Anatomie patholog.

Chaire d'Hygiène et Industrie des aliments d'origine animale
- Professeur titulaire LABIE
- Maître-Assistant EECKHOUTTE
- Maître-Assistant Mlle BRIZAY
Hygiène, Inspection, Contrôle et Technologie des denrées alimentaires d'origine animale

Chaire de Parasitologie et Maladies parasitaires
- Professeur titulaire MM. BRIZARD
- Maître de Conf. non Chef de Service DORCHIES
Zoologie appliquée. Parasit. externe et interne. Clinique.

Chaire de Sémiologie et Pathologie médicale des équidés et carnivores

- Professeur titulaire — MM. FLORIO
- Professeur sans chaire — LESCURE
- Maître-Assistant — GUELFI

Sémiologie et Pathologie médicale des équidés et des carnivores. Législation vétérinaire et Déontologie. Clinique

Chaire de Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour

- Professeur titulaire — TOURNUT
- Professeur sans chaire — ESPINASSE
- Maître-Assistant — BEZILLE

Sémiologie et Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour. Clinique. Clinique ambulante

Chaire de Pathologie chirurgicale

- Professeur titulaire — CAZIEUX
- Maître-Assistant — DICKELE
- Maître-Assistant — GENEVOIS

Propédeutique et Sémiologie chir. Path. chir.

Chaire de Pathologie de la Reproduction

- Professeur titulaire — BERTHELON
- Professeur sans chaire — ROYAL
- Maître-Assistant — TAINTURIER

Sémiologie et Propédeutique. Pathologie de la reproduction. Obstétrique. Clinique

Chaire de Maladies contagieuses. Zoonoses. Législation sanitaire

- Professeur titulaire — SAURAT
- Maître de Conf. non Chef de Service — CHANTAL
- Maître-Assistant — GANIERE

Maladies contag. Zoonoses. Législat. sanit.

Chaire de Pathologie générale. Microbiologie. Immunologie

- Professeur titulaire — LAUTIE
- Maître-Assistant — MEIGNIER

Microbiologie. Immunologie. Pathologie génér.

Chaire de Zootechnie et d'Economie rurale

- Professeur titulaire — QUEINNEC
- Maître-Assistant — DARRE

Ethnologie. Génétique appliquée. Hygiène gén. Zootechnie. Elevage. Economie générale et des productions animales

Chaire d'alimentation

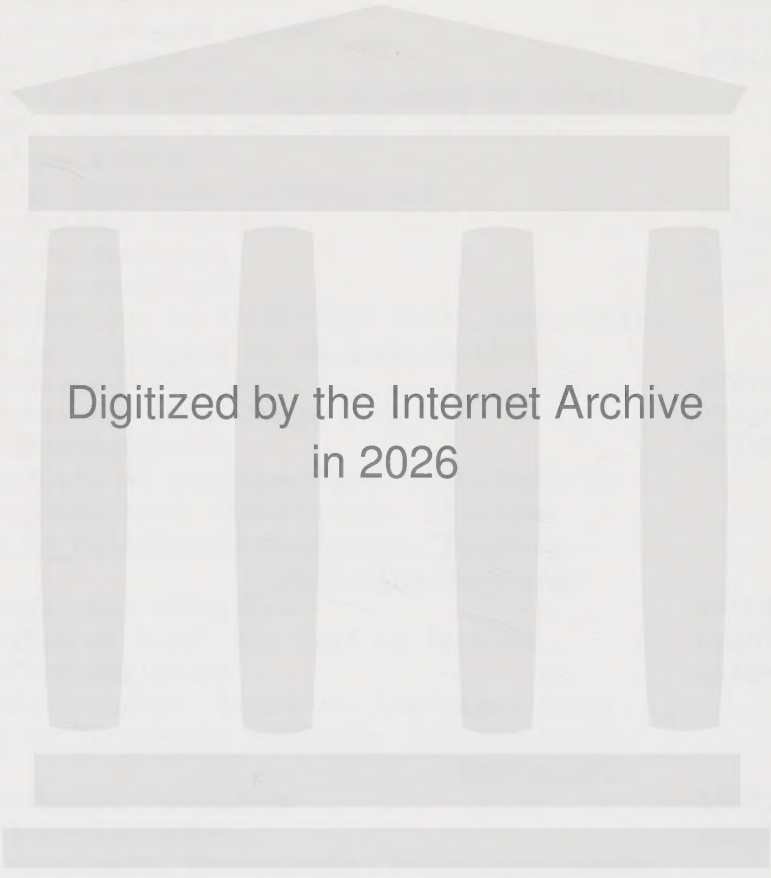
- Professeur titulaire — FALIU
- Maître de Conf. non Chef de Service — GRIESS

Botan. appliquée et Bromatologie. Agronomie. Alimentation.

COURS COMPLÉMENTAIRES
CHARGÉS D'ENSEIGNEMENT

Antibiothérapie des Maladies infectieuses	MM. MONNIER
Aspect médical des Zoonoses	ARMENGAUD
Energétique	LABOUCHE
Initiation à l'informatique biomédicale	FERNET
Agronomie	COMBRET
Métabolismes	RAYNAUD

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats. (Délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole en date du 13 juin 1924).


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549604_0029

A MA FEMME

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS CEUX QUI NOUS SONT CHERS.

A notre président de thèse,

Monsieur le Professeur DUCOS,
Professeur à l'Université Paul Sabatier de TOULOUSE

qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence du jury de notre thèse,

Hommage respectueux.

A NOTRE JURY DE THESE:

Monsieur le Professeur BERTHELON,

professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

Auprès de qui noua avons tant appris de la Médecine Vétérinaire comme des relations humaines.

Inspirateur de cette thèse et guide pour sa réalisation, modeste gage de notre reconnaissance, qu'il soit assuré de notre très respectueux attachement.

Monsieur le Professeur SAURAT,

professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

qui nous a fait l'honneur de juger ce travail.

Qu'il soit assuré de notre reconnaissance et de notre admiration.

A Mademoiselle Y. MARTY

Service du Professeur DUCOS

qui nous a si aimablement accueilli dans son laboratoire et qui nous a prodigué de si précieux conseils.

A TOUS NOS MAITRES DE L'ECOLE

NATIONALE VÉTERINAIRE DE TOULOUSE

ET AU PERSONNEL

DU SERVICE DE PATHOLOGIE DE LA REPRODUCTION.

P L A N

page

AVANT-PROPOS 11

HISTORIQUE 13

EPIDÉMIOLOGIE - FRÉQUENCE 15

SYMPTOMES 21
I. Symptômes généraux, p. 21
II. Manifestations hématologiques, p. 22

LESIONS 25

PATHOGÉNIE 27
I. Apparition de la maladie chez le poulain, ... 27
A) Passage des anticorps maternels dans le colostrum, p. 27
B) Persistance des anticorps dans le colostrum de la mère au cours d'une lactation, p. 27
C) Persistance des anticorps dans le sang de la mère, p. 28
D) Absorption intestinale des anticorps colostraux par le poulain, p. 28
II. Pathogénie de la sensibilisation de la mère, ... 30
A) Iso-immunisation ou hétéro-immunis.? 31
B) Passage des antigènes foetaux, sensibilisation de la mère, p. 33

DIAGNOSTIC 35
I. Diagnostic clinique et biologique 35
II. Les principaux tests sérologiques utilisés en Médecine Vétérinaire dans le diagnostic de la maladie hémolytique néo-natale du poulain 36
A) Test d'agglutination directe par simple mise en présence, p. 36
B) Test de Coombs, p. 36
C) Test de centrifugation, p. 37
D) Test de fixation du complément, p. 37
E) Autres tests, p. 37
F) Un nouveau test utilisé en Médec. Vétér. avec les hématies traitées par la papaïne; p. 37
III. Les tests utilisés pour nos observations 39
A) Réalisation des prélèvements, p. 39
B) La réaction, p. 40

page

PRONOSTIC
I. Pour le foal 42
A) A court terme, p. 42
B) A long terme, p. 42
II. Pour la poulinière 43

TRAITEMENT
I. Transfusion et exsanguino-transfusion 44
A) But, p. 44
B) Choix du donneur, p. 45
C) Quantités et doses, p. 45
D) Prélèvement et origine du sang, p. 46
E) Techniques, p. 47
II. Traitements complémentaires et précautions 48
A) Anti-infectieux, p. 48
B) Médication destinée à arrêter l'hémolyse, p. 49
C) Protecteurs hépatiques et détoxicants, p.50
D) Médication anti-anémique, p. 50

PROPHYLAXIE 51

OBSERVATIONS
I. Observation n° 1 53
II. Observation n° 2 59
III. Autres recherches 60

CONCLUSION 63

BIBLIOGRAPHIE 65

A V A N T - P R O P O S

Si de nombreux auteurs se sont penchés sur l'ictère hémolytique du muleton nouveau-né, il nous est apparu qu'en France une affection semblable qui survient sur le poulain avait suscité beaucoup moins d'intérêt et que les publications étaient très peu nombreuses sur ce sujet.

Le diagnostic clinique était rarement établi et plus rarement encore pouvait-on obtenir la confirmation expérimentale de l'existence d'une immunisation foeto-maternelle. Nous avons donc, au cours de ce modeste travail, réuni les principales connaissances mises à jour, surtout aux Etats-Unis et en Angleterre, sur cette maladie du poulain nouveau-né et nous avons, à la lumière des techniques de laboratoire utilisées en Médecine Humaine, essayé de mettre au point une technique simple de recherche de l'immunisation foeto-maternelle dans l'espèce équine. Nous avons pu tester, par cette méthode, de nombreux sérums de juments poulinières, et notamment ceux de deux juments victimes d'une iso-immunisation foeto-maternelle.

H I S T O R I Q U E

On connaissait en France, depuis de nombreuses années, une maladie hémolytique du muleton nouveau-né, due à une hétéro-immunisation de juments mulassières par un antigène appelé "facteur baudet", dont la nature n'avait pas été précisée, mais qui était porté par les globules rouges, lorsque, en 1949, BERTHELON et MEYNARD (5) ont ouvert en France le dossier d'une maladie hémolytique très semblable à celle du muleton et qui survenait sur des poulains nouveau-nés.

La même année, BRION (8) publie les résultats de ses observations, ainsi que ceux d'auteurs américains, notamment BRUNER, HULL, EDWARDS et DOLL, 1948 (10, 11), travaillant sur un effectif de chevaux très important.

Très rapidement, on a découvert que cette maladie du poulain nouveau-né était due à une iso-immunisation par incompatibilité sanguine entre l'étalon et la jument, le premier transmettant souvent cette incompatibilité au poulain. L'incidence des groupes sanguins apparut donc comme fondamentale; malheureusement, les recherches dans ce domaine avaient été peu nombreuses.

En effet, en 1922, PANISSET et VERGE montrèrent qu'à l'inverse de ce qui se passait chez l'homme, les réactions d'incompatibilité sanguine lors de transfusion chez le cheval étaient si rares qu'il était pratiquement inutile de faire des tests de compatibilité avant ces transfusions. Pourtant, quelques tentatives de mise en évidence des groupes sanguins chez le cheval eurent lieu.

En 1923, HIRSYFELD et PRZESENYCKI mettent en évidence trois groupes, A, B et C; LANDSTEINER aboutit aux mêmes conclusions, bien que, selon cet auteur, de nombreux chevaux ne possèdent pas d'agglutinines naturelles (60 % seulement des chevaux B possédaient l'agglutinine anti-A et 10 % des A possédaient anti-B).

En 1930, DUJARRIC DE LA RIVIERE et KOSSOVITCH aboutissent aux mêmes conclusions, mais les groupes mis en évidence sont différents de ceux de l'homme.

En 1936, SCHERMER, KAEMPFFER et HOFFENBER mettent en évidence 6 "facteurs cellulaires": A, B, C, D, E et F dans l'espèce équine. Enfin, des études plus récentes faites grâce à une collaboration internationale étroite ont permis à Mme PODLIACHOUK (37) ainsi qu'à STORMONT et SUZUKI (43) de dégager les principaux systèmes immuno-génétiques et antigéniques des groupes sanguins du cheval.

Malheureusement, il semble qu'à l'heure actuelle aucune convention internationale ne soit intervenue au sujet de l'identification et de la nomenclature de ces groupes sanguins, chaque auteur utilisant sa propre nomenclature.

Mme PODLIACHOUK et SANDBERG ont réussi, en regroupant les résultats des recherches effectuées en France à l'Institut Pasteur à Paris et en Suède, à établir un tableau de correspondance des différentes nomenclatures (cf. BENAZET (4). STORMONT et SUZUKI se sont d'ailleurs ralliés à cette nomenclature unifiée.

E P I D É M I O L O G I E - F R É Q U E N C E

D'après BRUNER (10), les cas d'ictère pathologique chez le poulain nouveau-né sont assez fréquents.

Les statistiques enregistrées au "Department of Animal Pathology Kentucky Agricultura Experiment Station" à Lexington, et faites en 27 ans, après examen de plus de 900 poulains morts après la naissance, montrent qu'environ 1 % des juments mettent au monde des poulains qui seront atteints d'ictère hémolytique.

CRONIN (21) a aussi observé une fréquence semblable de 1 % sur des juments poulinières à New-Market (Angleterre).

En règle générale, la maldie ne survient pas chez le poulain d'une primipare (il n'existe que deux cas cités dans la littérature, dont un a été démenti ultérieurement, la poulinière ayant mis au monde deux poulains mort-nés avant l'accident hémolytique).

La maladie ne survient pas obligatoirement sur tous les poulains d'une jument ayant eu un poulain atteint de maladie hémolytique, mais la récidive est très fréquente, surtout si la jument est de nouveau saillie par le même étalon.

La maladie est sporadique et ne semble pas survenir plus spécialement dans la clientèle de tel ou tel étalon.

Il semble que toutes les races de chevaux puissent être atteintes, bien que presque tous les auteurs aient fait leurs études sur des juments de Pur-Sang anglais.

Nous avons personnellement observé deux cas de maladie hémolytique: l'un chez une jument anglo-arabe, l'autre chez une jument trotteur. Il a souvent été noté une aggravation des manifestations hémolytiques chez les poulains successifs d'une même jument, fruits de gestations incompatibles.

ÉTIOLOGIE

La maladie hémolytique du poulain nouveau-né reconnaît, ainsi que l'ont montré de nombreux auteurs: BRUNER, 1948 (10), DOLL, 1952 (24), ADAMS et JILL, 1958 (1), BOUQUET, 1969 (7), une étiologie assez comparable à celle de la maladie hémolytique du muleton nouveau-né.

L'hémolyse des globules rouges du poulain nouveau-né est produite par l'action d'anticorps d'origine maternelle apportés au poulain par le colostrum. Les anticorps responsables de cette hémolyse peuvent être de nature différente. Il peut s'agir, soit d'agglutinines, soit d'hémolysines. Comme le précise DOLL (23), il semble qu'on puisse très fréquemment trouver, dans le sérum de la mère, ces deux types d'anticorps associés. Il arrive qu'on ne trouve que des agglutinines, alors qu'il n'a jamais été observé de cas où il n'existait que des hémolysines.

Ces anticorps sont très vraisemblablement des iso-anticorps immuns qui apparaissent donc dans le sérum de la mère à la suite d'une sensibilisation par des hématies porteuses du facteur antigénique considéré.

Dès le début du XXème siècle et surtout à partir de 1940, à la suite des travaux réalisés par LANDSTEINER sur les groupes sanguins humains, de nombreuses recherches ont été faites pour découvrir chez le cheval un système de groupe sanguin comparable au système A B O de l'homme, et qui pourrait expliquer ces différences antigéniques au niveau des globules rouges, et donc ces phénomènes d'iso-immunisation.

Sans revenir sur l'historique de la découverte de ces facteurs, rappelons toutefois les principales étapes et les résultats les plus récents:

BRUNER, 1948 (10) a observé 6 cas de maladie hémolytique sur 6 poulinières, en 1947.

Les hématies du poulain sont agglutinées par le sérum de

la mère et pas par celui du père. Dans chacun des cas, le sérum de la mère agglutinait les hématies du père, alors que le sérum de l'étalon n'agglutinait pas les hématies de la mère.BRUNER avait établi la relation avec la maladie Rhésus de l'homme, mais pensait que les antigènes responsables étaient différents, car ces hématies n'étaient pas sensibles au sérum anti-Rhésus humain.

Les hématies des 6 étalons testées avec le sérum de 40 juments se sont révélées toujours insensibles. Par contre, les sérums des 6 juments mis en présence des hématies de 80 chevaux différents se sont révélés être agglutinants dans 75 % des cas.

Il nous faut ensuite citer les travaux très intéressants de ADAMS et JILL, 1958 (1). Ces auteurs, en utilisant les méthodes classiques d'absorption puis d'agglutination, ont réussi à mettre en évidence sur le petit effectif de chevaux qu'ils utilisaient, deux antigènes érythrocitaires qu'ils ont appelé I et II et qu'ils ont pu mettre en évidence grâce à la découverte d'anticorps naturels anti I et anti II existant à des taux bas (1/2 à 1/8). Ces auteurs ont tenté de faire un rapprochement avec les substances A et B du système A B O de l'homme.

- L'absorption de sérum contenant anti-I ou anti-II par des hématies A, B et O humaines n'entraînait aucune modification du taux des anticorps anti-I et anti-II.

- Réciproquement, l'absorption par des hématies porteuses de l'antigène I ou de l'antigène II n'entraînait aucune modification du taux des anticorps anti-A ou anti-B du sérum humain. Ces auteurs ont aussi recherché dans la salive du cheval les substances A et B et ont fait une comparaison de l'activité inhibitrice de la salive de cheval contenant de la substance A ou de la substance B vis-à-vis des anticorps anti A et anti B, anti I et anti II.

22 échantillons de salive ont été prélevés:
12 inhibent anti-A
6 inhibent anti-B
4 inhibent anti-A et anti-B.

Aucune action vis-à-vis des anti I et anti-II n'a pu être relevée.

- Recherche des agglutinines anti A-et anti-B indépendamment de anti-I et anti II dans le sérum de cheval:

Après absorption par des hématies O humaines qui font

disparaître les agglutinines inter-spécifiques, on teste le sérum par rapport à des hématies A, B et O. Sur 12 sérums de cheval, ces auteurs ont obtenu:

4 réactions positives avec des hématies A;
1 réaction positive avec des hématies B;
3 réactions positives avec des hématies A B.

Les sérums réagissant avec les hématies A et B sont respectivement inhibés par la salive des chevaux A et B sécréteurs.

Des recherches beaucoup plus récentes ont permis de définir plus complètement les groupes anguins du cheval.

En 1972, Mme PODLIACHOUK, SANDBERG et STORMONT publient le tableau suivant, résultat de la confrontation de leurs découvertes:

Systèmes génétiques	A	C	D	K	P	Q	T	U
Facteurs érythrocytaires	A_1 H_1 A_2 H_2 A' Z F Z_2	C	D_1 G D_2 E_1 J_1 E_2 J_2 E' Sg	K	P_1 P_2 P'	Q_1 R S S_{12}	T_1 T_2	U_1 U_2

Il y a donc, pour l'instant, 8 systèmes immunogénétiques parmi lesquels ont été isolés de nombreux facteurs érythrocytaires. Dans les cas de maladie hémolytique par incompatibilité foeto-maternelle, le système A semble être celui qui est le plus souvent impliqué.

FRANKS (32), après avoir identifié 11 antigènes érythrocytaires, a fait la preuve, sur un effectif de 40 juments iso-immunisées, de la grande fréquence de l'anticorps "anti 6" 82 %, les autres anticorps n'intervenant que dans 10 à 15 % des cas. Cet auteur n'a pas manqué d'établir l'analogie avec l'anticorps anti D humain.

Ces anticorps immuns élaborés par la mère sont d'abord de type 19 S, et ce jusqu'à la troisième ou quatrième semaine, puis ils deviennent, vers la huitième semaine, des anticorps de type 7 S actifs en milieu albumineux et dont l'optimum d'activité est à 37° C.

Ainsi que le précise Mme PODLIACHOUK (37), ces anticorps peuvent se présenter sous forme incomplète, ce qui explique qu'on trouve souvent un taux d'anticorps plus élevé en utilisant le test de Coombs ou la sensibilisation par des enzymes, ou encore l'agglutination en milieu albumineux.

Il faut différencier ces immuneagglutinines des agglutinines naturelles qui sont, elles, de type 19 S et qui existent chez 15 % des chevaux à des taux très bas (de 1/1 à 1/8), qui ne se présentent jamais sous forme incomplète et qui ne sont pas responsables de maladie hémolytique néonatale.

Leur importance est bien moindre que chez l'homme, puisqu'elles ne provoquent pas d'accident, ou seulement des incidents mineurs au cours des transfusions. On n'a pas réussi à mettre en évidence leur caractère héréditaire ni leur mode de transmission.

SYMPTOMES

I. SYMPTOMES GENERAUX

De nombreuses descriptions cliniques chez les Pur-Sang ont été faites, notamment par BRUNER, HULL et DOLL (10,11, 13, 23), par CRONIN, 1955 (21) et par ROBERTS et ARCHER, 1966 (39). Nous n'avons pu faire qu'une seule observation, mais on peut ainsi résumer les symptômes de la maladie hémolytique du poulain nouveau-né:

Le foal naît normal, se lève et tète normalement sa mère. Un vétérinaire ou un propriétaire averti observant attentivement le foal d'une jument suspecte, dès sa naissance, pourra remarquer très tôt (parfois 5 à 8 heures après la première tétée) une pâleur des muqueuses qui va ensuite passer progressivement à une couleur jaune: c'est la phase d'ictère. Le foal est alors abattu, somnolent et reste souvent couché. Le plus souvent, ce sont ces premières manifestations qui inquiètent le propriétaire et c'est seulement à cette phase que sera fait le diagnostic. Ces manifestations peuvent se produire entre 24 heures et 5 jours. L'évolution peut être progressive et insidieuse, comme elle peut être très brutale dans son aggravation. Nous verrons plus tard que CRONIN a pu suivre hématologiquement une telle aggravation.

Les auteurs ne s'accordent pas, bien sûr, sur la valeur pronostique de l'âge à l'apparition des premiers symptômes; ceci est surtout dû au fait, pensons-nous, que ces "premiers symptômes" ne sont pas les mêmes pour tous les auteurs. Comme nous l'avons vu, la pâleur des muqueuses et l'abattement peuvent être séparés d'au moins 48 heures à 3 jours.

On peut toutefois retenir qu'un diagnostic précoce fait dans les 24 premières heures, permettant l'instauration rapide d'un traitement, ou bien, à l'inverse, un diagnostic tardif vers le 6ème jour qui sera fait au cours d'un examen de routine par le vétérinaire, parce que les symptômes ont été très discrets, sont d'un pronostic assez favorable.

La plus mauvaise période semble être l'apparition d'un brusque abattement vers le 3ème ou 4ème jour. L'appétit du poulain n'est généralement pas diminué au début, et c'est surtout l'asthénie et la somnolence qui le font téter moins souvent et moins longtemps. On constatera en fin d'évolution une diminution réelle de l'appétit, voire même une anorexie complète.

Au repos, les rythmes respiratoire et cardiaque sont accélérés pour compenser l'anémie. Par contre, on ne note pas d'élévation importante de la température, qui ne dépasse généralement pas 39° C.

L'exercice, même minime, aggrave ces manifestations et le poulain meurt fréquemment au cours d'un effort physique qui peut être un effort de défense, par exemple contre les soigneurs qui cherchent à le contenir. L'apparition d'une urine colorée est assez rare et se produit dans les cas graves; l'urine prend alors une couleur "marc de café".

II. MANIFESTATIONS HÉMATOLOGIQUES

La première description précise des manifestations hématologiques est due, nous semble-t-il, à CRONIN (21), en 1955. On pourra faire la numération des globules rouges (R B C = Red Blood Court), mesurer l'hématocrite (P C V = Pack Cell Volum), doser l'hémoglobine sanguine.

La numération des globules rouges diminue parfois de manière très importante. Un poulain doit avoir de 9 à 10 millions de globules rouges par mm^3. Dans certains cas très graves, la numération peut descendre au-dessous de 1 million.

En règle générale, au-dessus de 4 millions, le poulain conserve un appétit normal et récupère avec un simple traitement médical. Au-dessous de 3 millions, seule l'exsanguino-transfusion permettra d'espérer sauver le poulain. L'hématocrite normale est de 43 % chez le poulain nouveau-né. L'hémoglobine sanguine est normalement de 15,5 g/100 ml; elle chute sensiblement lors de maladie hémolytique. Nous pouvons citer ici deux exemples intéressants empruntés à CRONIN (21). Un premier foal ayant eu des manifestations sanguines très précoces:

A la 7ème heure: R B C: $4,69 \times 10^6$
P C V: 24 %
Hb: 8,5 g.

A la 24ème heure: R B C: 3,57
P C V: 18 %
Hb: 6 g.

Un autre cas intéressant d'aggravation brutale des symptômes, comme des manifestations sanguines:

A 48 heures, premiers signes au niveau des muqueuses
P C V: 24 %
Hb: 7,6

Après 24 heures: P C V: 18 %
Hb: 7,8

Le foal est toujours normal dans son comportement, puis soudain au 4ème jour apparaît une aggravation brutale des symptômes:
P C V: 3 %
Hb: 5 g, avec une grande quantité d'hémoglobine dans le sérum.

L'auteur pratique alors une transfusion de 3000 ml, puis une autre de 2500 ml.

Le lendemain, R B C: 2,21 x 10^6; P C V: 19 %; Hb: 6,6 g.

Le foal mourra 24 heures plus tard. A l'autopsie, on trouvera une vessie pleine d'urine couleur marc de café.

CRONIN (21) n'a pas observé d'augmentation importante du taux de bilirubine libre, même lorsque se produit une hémolyse intense; il fait à ce sujet l'hypothèse que les hématies ne sont pas hémolysées dans le sang circulant, mais dans la rate.

Pourtant, un taux de bilirubine libre élevé peut être observé; il ne doit pas dépasser le seuil critique de 200 mg/1 à partir duquel on voit s'installer des lésions nerveuses hépatiques, cardiaques, rénales et spléniques du kernictère.

Selon KOLB, le taux normal pour un jeune cheval (moins de 1 an 1/2) est de 11 à 15 mg/1. Par contre, et comme dans tous les ictères "pré-hépatiques", la bilirubine conjuguée a une valeur sensiblement normale de 6 mg/1, au moins au début de la maladie.

On n'observe généralement pas de modification de la numération ni de la formule des globules blancs.

CRONIN (21) a fait quelques observations hémocytologi-

ques sur des poulains atteints d'ictère hémolytique; il constate, en général, qu'il n'y a pas de réticulocytose, ùais présence de quelques normoblastes; fréquemment, on voit une poïkilocytose et une hypochromie.

Remarque

JEFFCOT signale que les réticulocytes ne sont pas des éléments normaux du sang circulant des chevaux adultes et des foals, mais sont nombreux dans la moëlle osseuse.

Des études plus récentes faites au Japon (42) ont permis de dégager quelques signes hématologiques. Sur 10 poulains atteints de maladies hémolytiques, tous présentaient une anisocytose modérée, 3 présentaient une érythroblastose.

Ces auteurs ont relevé dans tous les cas des figures d'érythrophagie dues aux neutrophiles et aux monocytes.

La présence de sidéroleucocytes a été remarquée dans tous les cas et ce signe revêt une importance particulière au Japon, où le dépistage de l'anémie infectieuse est fait systématiquement par la recherche de ces sidéroleucocytes.

Au-dessus d'un certain nombre de sidéroleucocytes (1/10 000 leucocytes), les animaux sont abattus, ainsi que la loi le prescrit. Les foals atteints d'ictère hémolytique ayant un nombre élevé de sidéroleucocytes auraient pu être abattus sur une erreur de diagnostic.

En règle générale, la numération des globules blancs n'a pas varié, mais ces auteurs ont observé une augmentation du nombre des neutrophiles et une diminution ou même l'absence totale d'éosinophiles.

Une étude des globules rouges et de leurs membranes au microscope électronique a permis de mettre en évidence une destruction de la membrane cellulaire montrant un aspect irrégulier, ainsi que la présence de petits granules à la surface externe de la membrane.

L'étude de ces différentes manifestations, au cours de la guérison, a montré que la numération revenait à la normale en 40 jours environ, que l'ictère disparaissait en un mois et qu'on ne voyait plus de sidéroleucocytes après 60 jours.

L É S I O N S

Comme le précisent DOLL (23) et CRONIN (21), l'importance et l'étendue des lésions est liée à la durée de la maladie. Ces lésions sont dues à l'anoxie causée par l'anémie ainsi qu'à l'action toxique de la bilirubine libre qui, on le sait, inhibe les phénomènes physiologiques d'oxydation au niveau des cellules. Son action est surtout marquée au niveau du cerveau, du foie, du coeur, du rein et de la rate.

LE FOIE

- Après 24 heures, on n'observe sensiblement rien d'anormal, si ce n'est microscopiquement une phagocytose érythrocytaire interne par les cellules de Kupffer.

- Après 3 jours, on voit des dégénérescences avec vacuolisation et nécrose des cellules hépatiques, notamment autour des veines centrolobulaires.

- Sur des poulains plus âgés, on observe souvent une dilatation des canalicules biliaires par une substance amorphe homogène, brunâtre ou brun jaunâtre. Microscopiquement, on pourra observer des modifications cellulaires plus importantes, notamment de nucléolyse et de caryorrhéxis.

LA RATE

Si les animaux sont morts jeunes, on observe surtout, selon DOLL, une rate volumineuse gorgée de sang. Plus tard, on pourra voir aussi des dégénérescences cellulaires et un dépôt d'hémosidérine.

LE REIN

- Après 24 heures, on ne voit pratiquement aucune lésion rénale.

- Plus tard, on observera, au niveau du glomérule, de

nombreux noyaux pycnotiques et des dégénérescences albumineuses des cellules des épithéliums des tubes contournés et de la branche de Henle. Ces cellules desquament si bien qu'on verra fréquemment dans les tubes collecteurs des débris cellulaires mélangés à des sels biliaires et à des dérivés de l'hémoglobine, et parfois même de l'hémoglobine non altérée.

LE POUMON

Au niveau du poumon, DOLL a observé quelques zones emphysémateuses.

LE COEUR

Les lésions apparaissent très tard. Les premières dégénérescences ne se manifestent que vers le 8ème jour; on les observe rarement.

PATHOGÉNIE

I. APPARITION DE LA MALADIE CHEZ LE POULAIN

Chez le cheval, la placentation épithéliochoriale ne permet pas, comme chez l'homme, le passage des anticorps maternels à travers la barrière placentaire durant la gestation. Mme PODLIACHOUK cite le cas d'une jument hyper-immunisée artificiellement par son expérimentation et qui a donné naissance à un muleton qui mourra de maladie hémolytique sans avoir tété. Il y a donc eu, dans ce cas, passage des anticorps à travers le placenta, mais il faut remarquer que le taux sérique des anticorps atteignait 1/1000. Pourtant, le poulain reçoit de sa mère, juste après sa naissance, au cours des premières tétées, une grande quantité d'anticorps de nature diverse.

A) Passage des anticorps maternels dans le colostrum

Le colostrum est généralement plus riche en anticorps que le sérum de la mère. Les anticorps se concentrent donc dans le colostrum au tout début de la lactation.

BRUNER (11), en 1948, a fait de nombreuses expériences à ce sujet. Par exemple, en immunisant des juments contre Salmonella abortus equi. Une poulinière ayant un titre sanguin de 5000 avait, au tout début de la lactation, un titre colostral double (10 000).

FARELLY et MILLER (28) affirment qu'en moyenne le colostrum des juments sensibilisées produisant des poulains à maladie hémolytique, est 6 fois plus riche en anticorps que le sérum de la mère.

B) Persistance des anticorps dans le colostrum de la mère au cours d'une lactation.

BRUNER (12) a démontré que, pour une jument dont le lait est évacué normalement, soit par tétée, soit par traite artificielle, le taux des anticorps tombait à 5 % du taux initial, en 12 heures.

C) Persistance des anticorps dans le sang de la mère

Les anticorps agglutinants ou les hémolysines qui interviennent dans la maladie hémolytique du poulain nouveau-né ont une persistance longue. Ainsi, pour une jument ayant produit un poulain atteint de maladie hémolytique, de nouveau saillie par le même étalon, si elle met au monde un poulain dont les globules rouges sont porteurs d'antigènes semblables à ceux du précédent, on verra se produire à nouveau un accident de maladie hémolytique, après quelques heures, sur le poulain.

D) Absorption intestinale des anticorps colostraux par le poulain

Les premières expériences à ce sujet sont dues à BRUNER et coll., 1949 (13). Cet auteur fait absorber par sondage naso-oesophagien 1000 ml de sérum d'une jument immunisée contre Salmonella abortivo equina et qui agglutinait à une dilution 1/10 000, à des nouveau-nés:

3 foals avaient moins de 12 heures;
2 avaient entre 12 et 24 heures;
3 entre 24 et 36 heures;
1 avait 72 heures.

Après 12 heures:
Les 3 premiers ont un titre d'anticorps de 1/200; les 2 suivants de 1/50 à 1/100, les 3 suivants de 1/10.

Cet auteur conclut que l'absorption intestinale des anticorps cesse aux environs de la 36ème heure. De plus, les anticorps passés dans la circulation des poulains n'ont pas une grande persistance; leur taux diminue de moitié en 7 jours.

Nous verrons plus tard l'importance de ces conclusions dans la prophylaxie de la maladie hémolytique néonatale dans l'espèce équine.

La gravité de la maladie n'est pas liée seulement au taux d'anticorps du sérum de la mère, ainsi que l'a montré DOLL, 1952 (23), mais il souligne aussi l'importance:

- d'un taux élevé d'hémolysine qui détermine une anémie sévère avec hémoglobinémie et hémoglobinurie importantes;

- d'un taux élevé d'hémagglutinine qui détermine une anémie sévère sans hémoglobinémie ni hémoglobinurie;

- de la quantité de colostrum absorbée et de la rapidité avec laquelle il a été absorbé.

De nombreux auteurs ont cité des cas de maladies hémolytiques n'apparaissant qu'au 6ème jour; ce phénomène n'a pas encore été bien expliqué chez le cheval; mais par contre, chez l'homme et chez le porc, d'importantes recherches ont été faites.

Chez le porc, on a pu découvrir, par exemple, que bien qu'on trouve fréquemment des anticorps anti-A dans le sang des mères, ceux-ci n'interviennent jamais dans la genèse d'accidents hémolytiques néo-natals, parce que le suc gastrique du nouveau-né neutralise l'anticorps anti-A, ce qui réalise un système protecteur. De plus, les hématies du nouveau-né ne fixent vraiment la substance A que 15 jours après la naissance. C'est aussi fréquemment le cas dans la maladie A B O de l'homme.

Des récentes recherches (BENAZET (4) ont permis de mettre en évidence une maturation antigénique érythrocytaire beaucoup plus précoce dans l'espèce équine, puisque certaines réactions effectuées avec les hématies d'un foetus de 1 mois et demi, donne le même taux d'anticorps qu'avec celles d'un adulte.

On voit donc que de nombreux facteurs secondaires encore inconnus, dus à l'absorption intestinale des anticorps et à la maturité antigénique des globules rouges, notamment, peuvent intervenir et rendre l'apparition de la maladie hémolytique assez inconstante dans le temps, comme dans la gravité et les formes cliniques. De plus, il reste à élucider un point important. Nous l'avons dit, on n'observe pas de maladie hémolytique néonatale chez le poulain d'une jument primipare, ce qui permet de déduire que les anticorps naturels d'une jument ne peuvent pas provoquer une telle maladie.

Est-ce parce que ces anticorps ne passent pas dans le colostrum? ou bien est-ce qu'ils ne sont pas absorbés par le nouveau-né?

ROBERTS et coll. (39), 1969, ont fait des études sur les anticorps contenus dans le colostrum et la salive des chevaux. Ces auteurs ont mis en évidence, dans les deux sécrétions, des anticorps de type:

γG (a, b, c) ou IgG (a, b, c)
γG (T) ou IgG (T)
et γM ou IgM

Ces immunoglobulines sont les mêmes que celles qui

existent dans le sérum des animaux donneurs; elles précipitant l'antigène qui a servi à immuniser les chevaux donneurs et leur mobilité électrophorétique est un peu supérieure à celle de ceux que contient le sang. Aucun auteur n'a pu mettre en évidence des immunoglobulines de type IgA, alors qu'il en existe aussi bien dans le colostrum et la salive des bovins, du chien ou du lapin.

Les "pics électrophorétiques" sont au niveau 19 S pour les IgM et 7 S pour les IgG et les IgG (T).

Les anticorps naturels surtout constitués de IgM de type 19 S passent donc bien dans le colostrum de la jument lorsqu'ils existent dans le sérum.

Une seconde étude faite par B.T. ROUX (40) en 1971 nous a paru compléter de manière intéressante cette première recherche. Cet auteur a fait, sur un groupe de chevaux, une étude du taux des anticorps IgG, IgT et IgM avant et après la tétée, sur les poulains. Avant la 1ère tétée, le taux des anticorps des trois classes est nul. Dès que le poulain a tété, le taux des anticorps augmente très vite: en un jour il atteint, pour les trois classes, 80 % du taux de la mère. Il n'y a donc pas de différence d'absorption intestinale entre les IgG et les IgM, comme on l'observe chez les bovins, par exemple, où les IgM ne sont pas absorbés par le veau, alors que les IgG le sont parfaitement.

Il est fort probable que le taux très faible des anticorps naturels, ainsi que l'a observé Mme PODLIACHOUK, puisse expliquer le peu de gravité de l'hémolyse qu'ils provoquent.

On sait d'ailleurs qu'il est très fréquent de voir à la naissance un "ictère physiologique" qui disparaît sans laisser de séquelles. Bien que n'étant pas les seuls responsbles, ces anticorps naturels pourraient participer à l'hémolyse péri-natale.

II. PATHOGENIE DE LA SENSIBILISATION DE LA MÈRE

Si la pathogénie de l'apparition de la maladie chez le poulain semble être bien éclaircie dans ses grandes lignes, celle de la sensibilisation de la mère reste beaucoup plus mystérieuse.

A) Iso-immunisation ou hétéro-immunisation?

On n'a jamais observé de maladie hémolytique sur des poulains résultant d'une première gestation; seul CRONIN (21) cite un cas, mais qu'une recherche ultérieure révèlera comme nul: la jument ayant eu, avant ce premier poulain, 2 poulains mort-nés. BRION (8) cite également un cas semblable, sans que l'on puisse donner cette fois une explication.

Vu le nombre des observations, on peut conclure, avec de nombreux auteurs, que la maladie hémolytique ne se produit pas sur le premier poulain. L'immunisation de la mère se ferait donc au cours de la gestation ou au moment de l'accouchement.

Nous n'avons pas pu dégager des nombreuses publications faites à ce sujet, l'incidence de l'augmentation du taux des anticorps maternels durant la gestation. Ainsi, BRION comme BRUNER, HULL, EDWARDS et DOLL (10) pensent que si on n'observe pas d'augmentation du taux des anticorps pendant la gestation, c'est que le poulain a pris le type sanguin de la mère, que son sang est compatible avec le sien et qu'on ne risque pas d'accident hémolytique.

Le pic de la courbe traduisant le taux des anticorps maternels se trouve tout-à-fait en fin de gestation, selon ces auteurs.

Des recherches plus récentes faites par DOLL, RICHARDS, WALLACE et BRYANS, 1952 (24) confirment bien le fait que cette augmentation du taux des anticorps maternels est tardive entre le 8ème et le 10ème mois, mais infirment tout-à-fait la valeur pronostique de l'apparition ou non de cette augmentation.

Sur 45 juments ayant produit des poulains ictériques, seules 6 d'entre elles ont manifesté cette augmentation.

Il nous semble que ces faits sont plus facilement explicables. L'augmentation du taux des anticorps pendant la gestation traduit le passage des antigènes érythrocytaires foetaux durant la gestation, dans le sang de la mère, réalisant ainsi une nouvelle stimulation antigénique. La non augmentation de ce taux peut s'expliquer de deux façons:

- ou bien, comme le dit BRION, la poulain a le type antigénique de sa mère, et il n'y aura pas d'accident;

- ou bien il n'y a pas, au cours de la gestation, de passage des antigènes foetaux dans le sang de la mère, ce

qui n'exclut pas du tout la possibilité de voir se développer une maladie hémolytique chez le poulain nouveau-né, si son sang est incompatible avec celui de sa mère, puisque les anticorps anti-érythrocytaires persistent longtemps dans le sang de la mère.

BRUNER (13) a pu sensibiliser artificiellement des juments, en leur injectant des érythrocytes d'un étalon; ces juments, saillies par cet étalon, ont d'ailleurs produit des poulains atteints de maladie hémolytique, sans que l'on puisse mettre en évidence une augmentation du taux des anticorps maternels durant la gestation.

L'éventualité d'une immunisation par les vaccins contre l'avortement à virus, préparés à partir de poumons de foetus avortés, a été envisagée par DOLL (24). Cet auteur a pu observer un cas d'ictère typique sur 733 juments vaccinées. Pour les autres juments, le taux d'anticorps synthétisés était bas et ne persistait pas longtemps. De plus, ces anticorps n'étaient pas toujours dirigés contre les antigènes du poulain nouveau-né, ce dernier n'ayant évidemment pas toujours le même type antigénique que celui du foetus ayant servi à la préparation du vaccin.

DOLL signale également que l'iso-immunisation due à une vaccination simple rétrocède rapidement.

Mme PODLIACHOUK signale avoir constaté la présence d'iso-agglutinine chez 30 % des chevaux de l'effectif de Garches, utilisés pour la production de sérums thérapeutiques et d'anti-toxines, alors que le pourcentage n'était que de 17 % sur des chevaux neufs (effectif de chevaux Pur-Sang).

Cet auteur conclut qu'une immunisation bactérienne stimule l'élaboration d'iso-agglutinines. De plus, il rapporte que dans le cas d'immunisation par le méningocoque, il a pu observer l'apparition d'une agglutinine titrant 1/8000 qui s'est révélée être active sur tous les globules rouges porteurs de l'antigène A et de l'antigène F, et inactive vis-à-vis de ceux qui ne portaient que l'antigène A ou l'antigène F. En outre, cette agglutinine n'est absorbable ni par l'antigène A seul, ni par l'antigène F seul, ni même par leur mélange, mais uniquement par des globules rouges porteurs des deux facteurs antigéniques.

Cette observation ne permet pas d'exclure qu'une hétéro-immunisation de ce type puisse être à l'origine d'une maladie hémolytique néonatale, encore qu'elle ne se produise que dans des conditions très particulières d'hyper-immunisation des reproducteurs qui n'existent pas dans les conditions normales d'élevage.

Il nous a paru intéressant de faire cette remarque, afin d'établir un parallèle avec l'hétéro-immunisation qui se produit dans la maladie hémolytique néo-natale par incompatibilité A B O du nouveau-né humain, mais qui ne peut être tenue pour responsable de celle du poulain en général.

C'est en cela que la maladie du poulain diffère de celle du muleton nouveau-né.

On sait, depuis les travaux de Mme PODLIACHOUK (37), que lors d'apparition de maladie hémolytique néo-natale sur des muletons, on peut trouver dans le sérum de la jument mulassière:

- des iso-agglutinines naturelles, fréquentes dans l'espèce équine, où 15 % des animaux en présentent à des titres très faibles (1/2, 1/4 ou 1/8);

- des hétéro-agglutinines anti-asines absorbables par des globules rouges d'âne, appartenant au groupe O;

- des iso-agglutinines dirigées contre les antigènes érythrocytaires A C E etc. de l'âne, qui sont les mêmes que ceux de l'espèce équine et qui ne sont pas absorbés par les globules d'âne du groupe O. Ces iso-agglutinines peuvent exister à des taux élevés et provoquer l'agglutination des globules rouges d'âne, de cheval ou de muleton porteurs du type antigénique contre lequel ils sont dirigés.

Mme PODLIACHOUK a remarqué que les iso-agglutinines naturelles n'existent pas sous forme incomplète, de même que les hétéro-agglutinines anti-asines. Seules peuvent exister à l'état incomplet les iso-agglutinines naturelles anti-A, anti-C et anti-E. Il faut d'ailleurs noter que chez la jument mulassière sensibilisée, l'absorption des hétéro-agglutinines anti-asines entraîne simultanément la fraction incomplète des iso-agglutinines anti-A, anti-C et anti-E. De même, l'absorption de ces fractions incomplètes d'anticorps entraîne l'hétéro-agglutinine anti-asine.

Mme PODLIACHOUK pense donc que ces deux types d'anticorps sont portés par une seule molécule, comme c'est le cas chez l'homme pour les iso-immuno-agglutinines anti-A et anti-B.

B) Passage des antigènes foetaux, sensibilisation de la mère

Chez l'homme comme chez le cheval, le problème du passage des antigènes foetaux dans l'organisme de la mère, réalisant la sensibilisation de celle-ci, s'est longtemps posé.

Chez l'homme, certains antigènes et anticorps peuvent passer la barrière placentaire, mais les antigènes érythrocytaires ne sont pas libres et ne peuvent passer seuls. On a longtemps pensé que la sensibilisation de la mère se faisait au cours d'hémorragies au moment de l'accouchement, puisque le placenta normal était, pensait-on, imperméable aux érythrocytes.

Des travaux récents ont remis en cause cette notion de "barrière placentaire", notamment ceux de CABALLERO et coll. (14), qui ont mis en évidence le passage physiologique, à travers le placenta, des hématies au cours de la gestation dans l'espèce humaine.

Dans l'espèce équine, la placentation épithélio-choriale ne permet pas le passage des anticorps, et pourtant, nous l'avons vu, la jument hyper-immunisée par Mme PODLIACHOUK a perdu sans erreur possible un muleton de maladie hémolytique, sans que celui-ci ait tété.

Aucune recherche ne semble avoir été faite, à ce jour, quant au passage des hématies foetales dans le sang de la mère au travers du placenta, dans l'espèce équine, dans des conditions non pathologiques.

FRANKS (32) émet l'hypothèse d'une importante hémorragie transplacentaire accidentelle, produisant une première immunisation de la jument, tandis qu'une petite quantité de tissu foetal pouvant être autre que des globules rouges, provoquerait ultérieurement, lors des gestations suivantes, une réponse secondaire.

D I A G N O S T I C

I. DIAGNOSTIC CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

On pensera à une maladie hémolytique néo-natale sur un poulain nouveau-né, lorsque celui-ci présentera, après les premières tétées, de l'adynamie, de l'anorexie accompagnées de pâleur des muqueuses ou d'ictère, sans autres manifestations pouvant faire penser à une étiologie infectieuse (hyperthermie, diarrhée, etc.).

Le diagnostic sera orienté, si l'on sait que la jument a déjà présenté de tels accidents.

Il y a très peu de tests que l'on puisse mettre en oeuvre "au box du malade". On pourra remarquer une plus grande fluidité sanguine et l'existence, après coagulation du sang dans un tube, d'une forte coloration par l'hémoglobine du sérum du poulain.

Nous avons déjà cité les examens de laboratoire qui pourront aider au diagnostic:

- la numération complète et la formule sanguine,
- la mesure de l'hématocrite,
- le dosage de l'hémoglobine sanguine,
- le dosage de la bilirubine libre et de la bilirubine conjuguée, ainsi que la mesure de la vitesse de sédimentation.

Tous ces tests recherchés souvent au cours de la maladie permettront de faire un pronostic et de suivre l'évolution de la maladie, ainsi que l'efficacité du traitement.

Le diagnostic différentiel devra être fait notamment de l'ictère physiologique, qui se produit très souvent sur des poulains nouveau-nés mais qui ne s'accompagne pas de faiblesse ni de modification notable de la numération érythrocytaire. Certains traumatismes importants au niveau du foie peuvent être suivis d'ictère, comme nous avons pu l'observer

sur un poulain victime d'un enfoncement thoracique avec fracture de côtes.

Dans certaines septicémies néo-natales, notamment celles dues à Shigella equuli, on note fréquemment un ictère accompagné de faiblesse et d'anorexie, mais à l'inverse de ce qu'on observe dans la maladie hémolytique, on mettra en évidence une hémoconcentration. On peut donc faire cliniquement le diagnostic de maladie hémolytique du poulain nouveau-né avec une assez bonne certitude.

Toutefois, le diagnostic positif formel ne pourra être fait qu'après mise en évidence, par des recherches sérologiques, des anticorps anti-érythrocytaires présents dans le sang et le colostrum de la mère.

II. LES PRINCIPAUX TESTS SÉROLOGIQUES UTILISÉS EN MEDECINE VÉTÉRINAIRE DANS LE DIAGNOSTIC DE LA MALADIE HÉMOLYTIQUE NÉO-NATALE DU POULAIN.

De nombreux tests sérologiques ont été utilisés et décrits dans l'espèce équine. On pourra aussi rechercher ces agglutinines dans le colostrum de la jument, mais il faudra toujours faire ces recherches très précocement (dans les 12 premières heures), les anticorps disparaissant presque complètement dans les 36 heures.

On pourra plus aisément rechercher ces anticorps dans le sérum (ou le plasma) de la mère. On utilisera soit les globules du poulain, soit ceux de son père, ou bien même ceux d'un autre étalon, afin de trouver une saillie qui permettrait une gestation compatible.

A) Test d'agglutination directe par simple mise en présence

On met directement en contact, dans un tube à hémolyse, le sérum de la jument et les globules du foal (ou de l'étalon).

Nous avons employé cette technique qui permet la mise en évidence des anticorps complets et leur dosage, en utilisant des dilutions de sérum de raison 2 (on trouvera le détail de la technique décrit à la fin de ce chapitre).

B) Test de COOMBS

Il permet de mettre en évidence les anticorps incomplets non agglutinants, fixés sur des globules rouges par l'utilisation d'une anti-immunoglobuline de cheval, qui provoquera, dans un second temps, l'agglutination. Il permettra

la recherche des anticorps incomplets fixés sur les hématies du nouveau-né: c'est le test de Coombs direct (globules rouges du nouveau-né lavés, mis en présence de l'antiglobuline de cheval), ou bien la recherche des anticorps incomplets présents dans le sang de la mère: c'est le test de Coombs indirect (mise en présence de globules rouges "sensibilisés" et d'antiglobuline de cheval).

Ces deux réactions peuvent aussi être effectuées quantitativement par la méthode des dilutions.

Il est préférable d'utiliser des antiglobulines spécifiques anti-IgG de cheval, afin d'éviter les réactions aspécifiques.

C) Test de simple centrifugation préconisé par BRUNER (22)

La centrifugation favorise l'agglutination des globules rouges du poulain par les agglutinines maternelles passées dans son sang. On voit, de plus, que le sérum surnageant est jaune rougeâtre, ce qui traduit la présence d'hémoglobine. Ce test permet de faire le diagnostic différentiel de certaines septicémies à Shigella equuli, où il peut parfois se produire une certaine hémolyse (numération pouvant tomber à 5×10^6, mais où les globules rouges se remettent facilement en suspension après centrifugation.)

D) Test de fixation du complément, décrit par FRANKS (30)

Recherche des hémolysines qui fixent le complément (incubation 1/2 heure à 37° C), puis on fait agir un couple révélateur: couple hémolytique (globules rouges de mouton et anticorps de lapin), ou bien un couple agglutinant (globules rouges de mouton + sérum bovin).

E) Autres tests

FRANKS (30) décrit d'autres tests, notamment:

- test d'agglutination en milieu albumineux, de réalisation difficile et peu intéressant dans l'espèce équine;

- test de conglutination, qui ne donne pas de résultats meilleurs que le test de Coombs;

- test des hématies traitées à la trypsine, qui ne donne pas non plus de bons résultats.

F) Un nouveau test utilisé dans l'espèce équine, avec les hématies traitées par la papaïne

DUCOS, RUFFIE et MARTY (26) utilisent, depuis une dizai-

ne d'années, au Centre de Transfusion sanguine de Toulouse, une méthode de diagnostic de la maladie A B O par des hématies traitées par des enzymes.

Ce traitement par la papaïne permet de révéler la présence d'anticorps incomplets en l'absence de milieu macromoléculaire.

Cette technique est due à KUHNS et BAILEY (1950). On en trouvera le détail décrit à la fin du présent chapitre.

Nous avons pratiqué des réactions en utilisant toujours le principe de la dilution de raison 2. Il semble, d'après les résultats obtenus (voir chapitre: Observations) que ce test puisse facilement s'appliquer à l'espèce équine. Il a été utilisé conjointement avec la réaction de chauffage à 70° C pendant 20 minutes, qui permet de détruire dans le sérum humain les anticorps naturels et de ne détecter que les anticorps immuns.

VALEUR RELATIVE DE CES DIFFERENTS TESTS

Tous les tests décrits ci-dessus ont été utilisés par de nombreux auteurs, sauf le test à la papaïne, et il nous est apparu que le test d'agglutination directe par mise en présence était un test rapide, simple, ne nécessitant pas de réactif particulier, mais qui ne permettait pas la mise en évidence des anticorps incomplets qui entrent pour une grande part dans les anticorps anti-érythrocytaires humains.

FRANKS, 1959 (30), ainsi que ADAMS et JILL, 1958 (1) ont fait des études comparatives sur la fidélité et la sensibilité des différents tests recherchant ces anticorps incomplets.

Ces auteurs concluent que dans tous les cas le test de Coombs indirect est le plus sensible. Ce test de Coombs ou I.S.T. (Indirect Sensitisation Test) est toujours positif quand l'un des autres tests (fixation du complément, agglutination en milieu albumineux, test de conglutination en présence de sérum de boeuf, test avec les hématies traitées par la trypsine) au moins est positif.

Aucun auteur, à notre connaissance, n'a encore utilisé le test avec les hématies papaïnées, en Médecine Vétérinaire. Seule Mme PODLIACHOUK (37) l'utilisait dans l'espèce équine pour la recherche des groupes sanguins.

Les études comparatives faites en Médecine Humaine ont montré que ce test était plus sensible que le test de Coombs

(de réalisation d'ailleurs délicate), lui-même plus sensible que le test de "conglutination" en milieu albumineux.

III. LES TESTS UTILISES POUR NOS OBSERVATIONS

Nous avons utilisé le test d'agglutination par mise en présence d'hématies non traitées et d'hématies traitées par la papaïne. Au début de notre expérimentation, nous pratiquions aussi la technique de chauffage du sérum à 70° C pendant 20 minutes, mais nous nous sommes rapidement aperçus que dans l'espèce équine, une telle température détruisait pratiquement tous les anticorps anti-érythrocytaires. A notre connaissance, on ne peut donc pas, par simple chauffage, faire la différence entre anticorps immuns et anticorps naturels, dans l'espèce équine.

Heureusement, les anticorps naturels anti-érythrocytaires sont assez rares dans cette espèce, et de plus, s'ils existent, ils sont toujours à des taux très bas et ne risquent pas d'interférer dans les réactions de recherche des agglutinines par iso-immunisation, si bien que cette différenciation entre anticorps naturels et immuns ne s'avère pas nécessaire dans l'espèce équine, alors qu'elle est fondamentale en Médecine Humaine, puisqu'il existe naturellement et à des taux élevés des anticorps anti-A ou anti-B.

A) Réalisation des prélèvements

Le sang de la jument est prélevé à la veine jugulaire, dans un flacon stérile, et on le laissera coaguler et reposer 24 heures à la température du laboratoire. Il pourra ensuite être utilisé directement ou bien congelé à -20° C et conservé plusieurs années si nécessaire.

Les globules rouges peuvent être prélevés sur différents milieux:

- le milieu héparine lithium, qui ne permet pas une très bonne conservation des globules, surtout si on doit les utiliser tardivement ou les faire voyager;

- le milieu de Wintrobe, dans des flacons de verre, semble être plus conservateur (environ 5 jours à +4° C).

La solution de Wintrobe peut être préparée ainsi:

. oxalate d'ammonium:	1,20 g
. oxalate de potassium:	0,80 g
. eau distillée q.s.p.	100 ml.

Cette solution répartie en flacons à raison de 0,5 ml

par prélèvement de 5 ml de sang. Ces flacons sont stérilisés en chaleur sèche (poupinel) à 170° C, jusqu'à dessication complète.

Il semble que le milieu qui permette la plus longue conservation des globules rouges à +4° C soit le milieu A C D.

B) La réaction

Nous utilisons 8 à 10 tubes à hémolyse et une pipette Pasteur rodée, munie d'une petite poire à son extrémité supérieure. On placera deux gouttes de sérum physiologique dans chaque tube, sauf le premier, puis sans jamais changer de pipette, deux gouttes du sérum de la jument dans le 1er et le second tube, duquel on reprendra deux gouttes de la solution pour les placer dans le troisième, et ainsi de suite jusqu'au dernier tube, duquel on enlèvera deux gouttes que l'on jettera.

On aura réalisé après,au moins trois lavages dans le sérum physiologique à 8,5 o/oo et trois centrifugations à 1500 tours/minute pendant trois minutes, une suspension globulaire à 1,5 % (environ 150 000 hématies/mm^3.

On introduira ensuite, dans chaque tube à hémolyse, 2 gouttes de la suspension globulaire, réalisant ainsi des dilutions à 1/2, 1/4, 1/8, etc. du sérum de la mère. Les tubes sont laissés 20 minutes à la température du laboratoire, puis la lecture sera faite comme suit:

On centrifugera les tubes à la vitesse de 2500 tours/minute (dès que l'on atteint cette vitesse, arrêter la centrifugeuse). Puis on agitera doucement les tubes sur un fond blanc; une réaction très positive +++ se traduit par la présence d'un unique agglutinat qui apparaît sous la forme d'un petit disque mobile dans le sérum, mais qui ne se désagrège pas. Si on constate la présence de plusieurs agglutinats volumineux, la réaction sera ++. Si les agglutinats sont nombreux et petits, on la considèrera comme +. Enfin, si tous les globules se remettent en suspension régulièrement, la réaction sera négative (-).

On pourra utiliser la même méthode en remplaçant la suspension d'hématies normales par une suspension d'hématies traitées par la papaïne. La papaïne attaque la surface des hématies et permet la libération de certains sites antigéniques cachés, ou la neutralisation de certaines charges électriques portées par des acides aminés et qui empêchent l'action des anticorps incomplets.

La papaïne ne gêne pas l'action des anticorps complets; donc on décèlera, après traitement par la papaïne, une concentration en anticorps toujours plus élevée que celle de la réaction précédente.

Le traitement des hématies par la papaïne se réalise de la manière suivante (avec les réactifs qui nous ont été fournis par le Centre de Transfusion sanguine de l'Hôpital Purpan):

Les hématies sont lavées trois fois, comme précédemment, puis le culot globulaire est repris sous un volume de 2 ml. On prépare simultanément une solution contenant:

. solution de papaïne à 1 % → 0,5 ml;

. solution de phosphate disodique à 3,6 % → 0,5 ml;

. solution de chlorhydrate de cystéine à 0,2 % → 1 ml.

Remarque

La solution de papaïne et la solution de cystéine devront être conservées, congelées, à -20°C, celle du phosphate disodique à +4°C.

On mélangera ensuite la solution d'hématies et les 2 ml de solution de papaïne, et on placera le tout au bain-marie à 37°C pendant 7 minutes (avec les réactifs de l'Hôpital Purpan).

Cette durée d'incubation est très importante, car elle conditionne directement l'action des anticorps incomplets; trop courte, elle ne permet pas leur action; trop longue, elle provoque une polyagglutinabilité non spécifique.

Après l'incubation, on relavera les globules rouges 3 fois, puis on réalisera une solution à 1 % (100 000 hématies par mm^3) qui sera utilisée comme dans la 1ère réaction.

La lecture s'effectue aussi après centrifugation à 2500 tours/minute.

PRONOSTIC

I. POUR LE FOAL

A) A court terme

La maladie hémolytique néo-natale du poulain est une maladie généralement grave. La mortalité était élevée avant les premières exsanguino-transfusions.

En règle générale, un poulain dont la numération ne descend pas en dessous de 4×10^6 globules rouges par mm^3 peut guérir spontanément sans séquelle notable.

En dessous de ce chiffre, on conseille de pratiquer l'exsanguino-transfusion, mais pour la plupart des auteurs le succès est aussi lié à la numération, qui ne doit pas être inférieure à $2,5 \times 10^6$ pour espérer sauver le foal.

CRONIN (21) cite le cas d'un foal qui, à l'âge de 30 heures, avait une numération de $1,8 \times 10^6$; il reçut une transfusion de 2500 ml, avec exsanguination de 2000 ml qui aboutit le lendemain à une numération de $3,9 \times 10^6$, le 7ème jour de $4,86 \times 10^6$; le foal survécut, fut entraîné normalement et revint au haras sans présenter le moindre trouble.

Si, comme nous l'avons dit, le taux d'anticorps de la mère ne constitue pas un signe pronostic très fidèle, il est par contre important de surveiller le taux de bilirubine libre dans le sang du foal. En effet, au-dessus du seuil de 18 à 20 mg/100 ml, on voit apparaître un kernictère ou ictère nucléaire constaté parfois chez les chevaux, et qui, comme chez l'homme, devrait, si le poulain survit, laisser des séquelles nerveuses, bien que celles-ci n'aient jamais été décrites, nous semble-t-il, dans l'espèce équine.

B) A long terme

Rares sont les auteurs qui ont suivi les carrières sportives des chevaux ayant été l'objet d'une maladie hémolyti-

que néo-natale, mais les quelques exemples que nous avons pu relever dans la littérature (CRONIN (21) semblent n'avoir pas eu de séquelles importantes après deux ans au plus (début de la carrière sportive).

II. POUR LA POULINIÈRE

Les mesures prophylactiques simples que nous allons exposer permettent d'élever presque normalement sans grande difficulté un poulain que les tests diagnostiques auraient révélé comme sensible aux anticorps de la mère.

Donc, bien qu'une jument ayant produit un poulain atteint de maladie hémolytique risque d'en produire d'autres, les méthodes de diagnostic d'incompatibilité systématiquement pratiquées à chaque naissance, et les mesures prophylactiques qu'on pourra mettre en oeuvre en cas de positivité, permettront de la conserver pour la reproduction.

On pourra aussi pratiquer des réactions d'incompatibilité vis-à-vis des étalons auxquels la jument sera présentée. La réalisation en sera souvent difficile, les globules rouges d'étalons de grande valeur étant parfois difficiles à obtenir.

Les recherches actuelles sur les groupes sanguins et les filiations des Pur-Sang anglais permettront peut-être, d'ici quelques années, d'obtenir avec les origines, les performances et la production d'un étalon, les caractéristiques antigéniques de ses globules rouges.

T R A I T E M E N T

JEFFCOTT (33) cite les premiers traitements mis en oeuvre lorsque les données étiologiques et pathogéniques de la maladie n'étaient pas encore connues.

BRITTON, en 1950, essaya sans succès la pénicilline, la sulphonamide et des injections de sang de la mère.

BLANCK obtint quelques guérisons par la vitamine B_1, considérant que la maladie était due à une déficience en Thiamine.

Toutefois, les transfusions et l'exsanguino-transfusion restent la base du traitement des poulains atteints de maladie hémolytique néo-natale.

I. TRANSFUSION ET EXSANGUINO-TRANSFUSION

A) But

. Le premier but de la transfusion ou de l'exsanguino-transfusion est la restauration du chiffre globulaire et du taux d'hémoglobine sanguin.

. L'exsanguino-transfusion permettra également de freiner l'hémolyse par deux mécanismes: suppression d'une partie des anticorps non encore fixés d'une part, et apport de globules rouges insensibles aux anticorps restants, d'autre part.

. L'exsanguino-transfusion permettra l'élimination des produits toxiques résultant de l'hémolyse (bilirubine libre notamment).

. On pourra aussi pratiquer des transfusions aux poulains atteints d'ictère peu grave, ou séparés précocement de leur mère, dans le but de renforcer l'immunité passive du poulain vis-à-vis des germes présents dans son environnement, grâce aux anticorps infectieux contenus dans le sérum du donneur.

B) Choix du donneur

Les données pathogéniques précédemment exposées nous permettent d'éliminer tout de suite la mère comme éventuel donneur. Il faudra rechercher un donneur dont le sang soit compatible avec celui du poulain.

Comme le souligne BRUNER (13), le poulain possédant dans son sang les agglutinines maternelles, on testera les hématies du donneur vis-à-vis de celles-ci. On préfèrera d'ailleurs utiliser pour ces recherches le sérum de la mère qui, comme le précise CRONIN (21), est plus riche en anticorps que le sérum du poulain.

Cet auteur a remarqué que les transfusions incompatibles n'étaient pas toujours fatales, mais que les résultats positifs étaient toujours beaucoup plus longs à apparaître.

On testera aussi les globules du poulain vis-à-vis du sérum du donneur, afin d'éviter une destruction nouvelle d'hématies foetales. S'il s'agit d'une pouliche, on évitera de prendre comme donneur un cheval qui pourra être plus tard étalon et saillir cette jument, risquant ainsi de provoquer une première sensibilisation par les hématies du donneur.

C) Quantités et doses

Au cours des premières transfusions réalisées notamment par BRITTON, 1950 (9), les doses injectées allaient de 100 à 500 ml de sang compatible, souvent renouvelées.

DOLL, en 1952 (23) préfère, lui, une exsanguino-transfusion massive, permettant d'atteindre une numération de 7 à 8 millions de globules rouges par mm^3 aussi rapidement que possible.

Nous n'avons eu que l'expérience relative au poulain I qui a reçu plusieurs transfusions de 500 ml chacune, sans exsanguination.

FARELLY et CRONIN (27) conseillent les quantités suivantes:

- si la numération est au-dessus de 3 millions: 2 l de transfusion et retrait de 1,5 l;
- si la numération est inférieure à 3 millions: 3 l de transfusion et retrait de 2,5 l.

Plus récemment, ROBERTS et ARCHER (39) sont aussi partisans d'une unique exsanguino-transfusion massive, suivie d'une transfusion finale de 1/2 litre, réalisée avec deux flacons ayant sédimenté 1 heure à température ambiante, donc enrichis en globules rouges.

Ces auteurs semblent d'ailleurs être en accord avec les méthodes actuellement pratiquées pour les exsanguino-transfusions chez les nouveau-nés atteints de maladie A B O chez l'homme.

DUCOS et OHAYON préconisent une transfusion d'environ deux fois la masse sanguine du malade; en effet, si le "rendement" de l'opération est bon au début, puisqu'on injecte uniquement des globules rouges du donneur et qu'on ne retire que des globules rouges du nouveau-né, il va en diminuant puisque les globules se mélangeant, on finit par retirer rapidement des globules du donneur avec ceux du nouveau-né.

WIENER et WEXLER ont démontré que, lorsqu'on a injecté une fois la masse sanguine du nouveau-né, le remplacement est de 63,2 %. Il est ensuite respectivement de 86,5 %, de 91,8 % et de 95 %, pour un échange de 2 fois, 2 fois et demi et 3 fois la masse sanguine du nouveau-né.

DUCOS et OHAYON font aussi remarquer que l'exsanguino-transfusion permet une baisse rapide du taux de bilirubine dans le sang circulant, mais que celui-ci reste élevé dans le secteur extra-vasculaire. C'est pourquoi ces auteurs suivent la technique de JOUVENCEAUX et BIERME, qui préconisent d'entrecouper l'exsanguino-transfusion de pauses, pendant lesquelles la bilirubine extra-vasculaire pourra, par diffusion, passer dans le sang du malade et être éliminée au cours de l'exsanguino-transfusion suivante.

Chez le nouveau-né humain, ces pauses doivent durer environ une heure.

D) Prélèvement et origine du sang

ROBERTS et ARCHER (39) ont envisagé la possibilité d'injecter au poulain nouveau-né un sang reconstitué, comme on le fait pour les nouveau-nés humains.

Il faudrait pour l'injection des globules rouges de la mère, les laver plusieurs fois, puis les remettre en suspension dans un plasma compatible. Cette opération pose de gros problèmes techniques (asepsie de l'opération, centrifugation en milieu réfrigéré, etc.) et les indications sont bien moins impératives que dans le cas d'une maladie A B O humaine.

ROBERTS et ARCHER (39), comme beaucoup d'autres auteurs, réalisent les prélèvements dans des flacons classiques, sur milieu A. C. D. (Acide Citrique Dextrose); il existe

actuellement des poches de plastique souple et résistant, qui sont moins encombrantes vides et plus résistantes aux chocs que les bouteilles de verre classiques. Chaque flacon contient 120 ml de solution A. C. D. et on y ajoute 480 ml de sang compatible.

E) Techniques

La première technique d'exsanguino-transfusion a été décrite par FARELLY, DELONSE et CRONIN (27), en 1950.

Le foal est couché sur le côté droit. L'injection du sang du donneur se fait à la veine ante-brachiale droite cathétérisée (face interne de l'avant-bras).

La saignée est faite à la veine jugulaire gauche. Les deux opérations sont pratiquées simultanément, en gardant toujours une certaine avance à l'injection (environ 0,5 l); une fois la quantité suffisante de sang transfusé atteinte, on arrêtera en même temps les deux opérations, de manière à laisser 0,5 l de sang de plus qu'on en aura retiré.

Une autre technique de transfusion très proche de celle utilisée à Toulouse au Centre Régional de Transfusion Sanguine et d'Hématologie, a été décrite en 1953 par CRONIN (20).

Cet auteur cathétérise la veine jugulaire; ce cathéter servira aussi bien à l'injection qu'au retrait du sang. Il utilise ensuite un dispositif muni de 4 embranchements et qui, par l'intermédiaire d'une petite commande manuelle, permet de mettre en communication le quatrième embranchement avec chacun des trois autres. Sur le quatrième embranchement est fixée une seringue de 20 ml qui servira de pompe aspirante et refoulante. Les trois autres embranchements sont reliés, par l'intermédiaire de tuyaux souples, aux:

- flacon de sang du donneur,
- jugulaire du poulain,
- flacon de rejet du sang du poulain permettant d'en mesurer le volume.

Ce dispositif reproduit à peu près celui employé au Centre de Transfusion de Toulouse, appelé seringue à trois voies, type seringue de TZANCK, mais qui est de capacité plus faible (11 ml).

L'opération se déroule de la façon suivante, valve en position 1: aspiration du sang du donneur dans la seringue; valve en position 2: injection du sang au poulain, puis

aspiration du sang du nouveau-né; enfin, valve en position 3: rejet du sang dans le flacon destiné à cet effet, puis on recommence le cycle en remettant la valve en position 1.

Nous n'avons pas personnellement utilisé cette technique qui, d'après son auteur, permet de faire le renouvellement sanguin beaucoup plus rapidement que la précédente.

Une dernière technique a été récemment décrite par ROBERTS et ARCHER (39) en 1966. Ces auteurs utilisent un double cathéter formé de 2 tubes concentriques, le tube central servant à l'injection du sang, le tube périphérique, dont les ouvertures latérales sont à environ 10 cm en arrière de l'ouverture du tube central, servant au retrait du sang.

Etant donné le diamètre assez important de ce cathéter, sa mise en place dans la veine jugulaire nécessite une anesthésie locale ou générale, suivant l'état du foal et la mise en évidence chirurgicale de la veine jugulaire.

Le cathéter est introduit vers le coeur, sur une longueur d'environ 20 à 25 cm, puis solidarisé avec la veine. On pourra ensuite faire simultanément l'injection et le retrait du sang, évitant ainsi, semble-t-il, au maximum le mélange des sangs, surtout si l'opération est réalisée rapidement, comme le conseillent ces auteurs.

L'injection du sang sera faite sous une pression de 2 mètres d'eau, grâce à une pompe à caoutchouc.

II. TRAITEMENTS COMPLÉMENTAIRES ET PRÉCAUTIONS

Après la transfusion, on fera tout d'abord un sérum anti-tétanique, précaution très importante, connaissant la sensibilité très grande de l'espèce équine à cette maladie.

A) Anti-infectieux

On associera toujours une antibiothérapie préventive. FARELLY et MILLER (28) n'ont jamais eu de complications infectieuses, en injectant:

- Pénicilline: 1 million
- Streptomycine: 1 g

} intra-musculaire

une fois à la naissance, une fois à l'âge de 18 heures, et parfois une 3ème injection.

ROBERTS et ARCHER (39) conseillent de prolonger au moins 5 jours ce traitement antibiotique.

B) Médication destinée à arrêter l'hémolyse

L'utilisation de l'A.C.T.H. a été introduite en 1950 par DAMESHEK, dans le traitement des anémies hémolytiques, en Médecine Humaine.

D'autres hormones cortico-surrénaliennes sont actuellement aussi utilisées, notamment la Prednisone et la Prednisolone.

Aucune tentative d'utilisation de ce traitement ne semble avoir été faite à ce jour chez le poulain nouveau-né atteint de maladie hémolytique.

Les résultats obtenus en Médecine Humaine sont pourtant très encourageants, de nombreux auteurs ayant constaté, selon DUCOS et OHAYON:

- un ralentissement de l'hémolyse,
- une atténuation de l'ictère,
- une diminution du volume de la rate,
- une restauration de l'anémie,

bien que la production des anticorps ne paraisse que peu troublée, les tests sérologiques redevenant très vite positifs dès l'arrêt du traitement.

Il semble pourtant, selon certains auteurs, que la corticothérapie la plus utile soit celle qui fait appel à l'A.C.T.H.

C) Protecteurs hépatiques et détoxicants

Certains acides aminés essentiels, comme la Méthionine en solution à 20 %, par voie intra-veineuse (JECORATOX-ND) seront utilisés avec profit comme protecteurs hépatiques.

Il faut toutefois remarquer que, selon BIERME, DUCOS et BOURBON, en Médecine Humaine l'efficacité de ce traitement est liée à l'utilisation de doses importantes (200 à 300 mg/kg de poids corporel et par jour) par voie intra-musculaire ou intra-veineuse, dans une perfusion, ce qui nécessite l'utilisation d'extraits purifiés despécifiés, vues les quantités importantes utilisées. De plus, il semble nécessaire d'associer à ce traitement la corticothérapie.

Le poids corporel du poulain nouveau-né étant environ 20 à 30 fois celui du nouveau-né humain, et le prix des extraits de foie purifié et despécifié étant élevé, il semble que, mis à part certains cas exceptionnels et pour des poulains de très grande valeur, le coût de cette thérapeutique la fera écarter malgré son intérêt certain. DUCOS et

OHAYON (39) citent aussi ZARDINI, qui utilise le Polyvinyl-pyrrolidone par voie sous-cutanée et qui serait susceptible de se combiner à la bilirubine libre, favorisant ainsi son élimination rénale.

On utilisera également avec profit les analeptiques cardio-respiratoires et les diurétiques doux (LESPENEPHRYL ND).

D) Médication anti-anémique

L'administration de Vitamine B_{12} est conseillée par de nombreux auteurs.

FARELLY et MILLER associent avec succès:

Vitamine A: 200 000 U I
Vitamine D_3: 100 à 200 000 U I | par voie intra-muscul. en une seule fois.

Il faudra de plus toujours surveiller les défécations du poulain, car la constipation est une complication fréquente de l'ictère hémolytique, selon CRONIN (21).

On devra donc parfois avoir recours à des lavements à l'eau savonneuse, ou mieux, à l'eau glycérinée, en évitant toute intervention manuelle qui, comme on le sait, sont très insuffisantes, compte tenu de la longueur du rectum du cheval et sont souvent dangereuses, le rectum étant relativement fragile dans l'espèce équine.

P R O P H Y L A X I E

La placentation épithélio-choriale de la jument ne permettant pas le passage des anticorps de la mère au poulain pendant la gestation, celui-ci naît sans anticorps. On conçoit donc que lorsqu'une jument a déjà produit un poulain ictérique, il soit facile de pratiquer rapidement des tests de compatibilité séro-érythrocytaire et colostro-érythrocytaire, afin de voir si le poulain peut absorber le colostrum. On empêchera donc le poulain de téter tant que le résultat des tests ne sera pas connu. S'il y a incompatibilité sanguine entre la mère et son poulain, il faudra alors séparer ce dernier de sa mère, ou bien le museler pour l'empêcher de téter.

La poulinière sera traite toutes les heures, afin de faire tomber le plus rapidement possible le taux des anticorps du colostrum. FARELLY et MILLER conseillent d'ailleurs de façon pratique d'utiliser les "pompes à lait humaines".

Quant au poulain, il devra être nourri artificiellement, le mieux étant évidemment de lui donner une autre mère venant aussi de pouliner, afin qu'il puisse profiter du colostrum et de tous les anticorps qu'il contient. Si on ne dispose pas d'une telle nourrice, on pourra utiliser les laits artificiels commercialisés spécialement pour l'espèce équine, ou bien encore du lait de vache, qu'il faudra généralement couper ainsi (FARELLY et MILLER (28):

- lait, 5 parties,
- eau sucrée, 1 partie.

Le Professeur BERTHELON utilise, pour préparer les laits artificiels pour poulain, un mélange à parties égales de lait en poudre complet et de lait en poudre écrémé.

Ce lait sera donné au biberon muni d'une grosse tétine; il est préférable, si on en a la possibilité, de faire téter le poulain très près de sa mère, de manière à faciliter sa réadaptation à la tétée normale, qui est parfois un peu difficile.

La quantité de lait à donner est de 120 à 180 ml, une heure après la naissance, puis deux heures plus tard, et enfin 300 à 360 ml toutes les 3 heures, jusqu'à ce que le poulain soit de nouveau autorisé à téter sa mère. Le poulain devra donc, pour éviter tout risque d'accident, être séparé de sa mère pendant au moins 36 à 48 heures.

Il faudra aussi avoir toujours à l'esprit que le poulain ne recevant pas les anticorps anti-érythrocytaires, ne recevra pas non plus les anticorps protecteurs reçus habituellement dans les 12 premières heures et sera donc particulièrement prédisposé aux accidents septicémiques.

En conséquence, il faudra toujours pratiquer une antibiothérapie préventive et ne pas négliger non plus d'injecter, soit par voie intra-veineuse, soit même par voie sous-cutanée, du sérum ou du sang total d'un cheval du haras dont le sang est compatible avec celui du poulain et qui apportera de nombreux anticorps.

BRUNER (11) a fait des expériences à ce sujet sur un foal de 55 kgs, possédant un titre d'anticorps de 100 contre Salmonella abortus equi. En lui injectant, par voie intra-veineuse, 500 ml du sang d'un cheval immunisé (taux de 5000), le titre des anticorps anti-Salmonella abortus equi est monté à 200.

Les découvertes récentes en Médecine Humaine sur la prophylaxie de la maladie Rhésus par le plasma anti-D (Christian QUEREUX, thèse 1972, Rennes) n'ont provoqué aucune recherche parallèle, à notre connaissance, dans l'espèce équine.

De toute manière, de telles recherches ne sauraient avoir qu'un intérêt théorique dans l'espèce équine, puisque les mesures prophylactiques simples et efficaces que nous venons d'exposer autorisent parfaitement l'utilisation d'une jument sensibilisée pour la reproduction.

OBSERVATIONS

I. OBSERVATION N° 1

La première observation clinique que nous ayions pu faire à l'Ecole Vétérinaire de Toulouse a porté sur le poulain d'une jument anglo-arabe affectée à la reproduction depuis douze ans.

Après 7 années de reproduction normale a lieu le premier accident: un poulain, fils de NER (étalon anglo-arabe) meurt quelques heures après la naissance, sans qu'un diagnostic précis ait été porté.

L'année suivante naîtra un poulain par NER normal. L'année d'après, la jument sera vide du même étalon. Puis l'année suivante apparaîtra le premier cas d'ictère hémolytique confirmé: la pouliche, fille de NER, mourra à 8 jours, malgré une tentative de traitement et une transfusion de 1,5 litre de sang effectuée sur place par le vétérinaire traitant.

La jument sera ensuite vide de BOU, puis pleine de DIA.

La jument accouchée le 27 janvier à 1 heure, le propriétaire remarquera l'ictère le 28 dans la matinée et fera aussitôt apporter le poulain et sa mère à l'Ecole. A son arrivée, le poulain est encore très gai, présente un ictère assez marqué; il tète normalement sa mère.

Des examens sanguins sont pratiqués, qui révèlent une forte anémie: 3 760 000 globules rouges/mm^3 (normale ≈ 10 000 000), une numération leucocytaire normale: 9000 globules blancs/mm^3, une bilirubinémie très augmentée:

Bilirubine totale: 99 mg/1 (normale ≈ 20 mg/1);
Bilirubine conjuguée: 6 mg/1 (normale ≈ 6 mg/1);
Bilirubine libre: 93 mg/1.

La recherche des anticorps anti-érythrocytaires du sérum de la mère est aussitôt entreprise. Les globules du poulain sont agglutinés par le sérum de la mère jusqu'à la dilution 1/8. Ceux de DIA, père du poulain, jusqu'à 1/32; traités à la papaïne, ceux du père jusqu'à 1/128. Par contre, le test de Coombs direct pratiqué à la transfusion sanguine de Purpan, service du Professeur DUCOS, avec une antiglobuline de cheval HYLAND COT 814 S EOOS A2 est négatif, de même que le test de Coombs indirect fait sur le sérum de la jument avec les globules du père du poulain.

Le diagnostic de maladie hémolytique néo-natale est porté et le traitement suivant sera entrepris:

Antibiothérapie

Tous les jours, Pénicilline 2 millions
Streptomycine 2 grammes
pendant une semaine.

Transfusion

2 fois par jour, transfusion de 500 ml de sang sans exsanguination.

Le traitement complémentaire était constitué

d'Heptamyl: 250 mg par jour;
des extraits de foie lyophilisés à la dose de 500 mg;
de Lespénéphryl: 8 mg;
de Jécoratox: 5 ml
de Vitamine B_{12}: 1000 γ par jour.

Nous n'avons pas institué de corticothérapie et n'avons pas jugé bon d'empêcher le poulain de téter sa mère, le délai de 36 heures étant déjà écoulé au moment du début du traitement.

Dans les heures qui ont suivi son arrivée à l'Ecole, l'ictère s'est très nettement accentué et les muqueuses sont devenues jaune citron.

Au cours de la maladie, le poulain est toujours resté gai et vigoureux. Les urines n'ont jamais eu de coloration anormale. On pourra suivre sur le tableau I l'évolution de la maladie en fonction des critères biologiques.

Le poulain a donc survécu à la maladie et ne semble pas, à l'âge de 11 mois, présenter de séquelle.

Nous avons, sur le sérum de la jument, pratiqué de nombreux tests. Nous avons pu obtenir les hématies de trois autres étalons anglo-arabes, en station près du domicile

du propriétaire de la jument. Nous avons effectué des tests de compatibilité pouvant être résumés comme suit:

Glob. rouges de	SÉRUM BRUT DE LA JUMENT DILUÉ AU									
	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256	1/512	1/1024
DIA	+++	++	++	++	+	-	-	-	-	-
NER	+++	+++	++	++	+	±	-	-	-	-
Poulain	++	+	±	-	-	-	-	-	-	-
TAN	+++	+++	++	+	±	-	-	-	-	-
BOU	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Après trait. par la papaïne										
DIA	+++	+++	++	++	++	++	+	±	-	-
NER	+++	+++	+++	+++	++	++	++	+	-	-
TAN	+++	+++	+++	++	+	+	+	-	-	-
BOU	++	+	+	-	-	-	-	-	-	-

TABLEAU I - Poulain de NEL (Anglo-arabe) né le 28 janvier 1973 à 1 h du matin

Date	Heure	Transfusion en ml	Température	Numération		Bilirubine			Hématocrite	Vitesse de sédimentation		
				G R/mm^3 x 10^6	G M mm^3 x 10^3	totale en mg/l	conj.	libre		1/4 h	1/2 h	2 h
29.1	16	500		3,76	9	99	6	93				
id.	22	500										
30.1	10	500		3,20	9,4	102	6	96	23 M 51			
id.	16	500		3,93	8,8	117	6	111,5		90 M 6	140 M 31	146 M 90
31.1	7	500		4,36	8,8	124	43	81	21	100	149	153
id.	10											
id.	16 15'	500	38,9	4,65	7,6	120	7,5	112,5	22		1 h	
1.2	10	500	39	4,79	7,6	102	57	45	25		119	126
2.2	10	500	39	3,56	7,8	109	52	57	24	donneur	30	48
3.2	9		38,7	4,88	7,8	95	28	67			118	133
4.2			39									
5.2	9 30'		38,9	6,22	8,4	99	40	59	23		144	150
6.2	10		18,7 à 16 30'	4,29	9,0	53	43	10	23		145	152

(M = mère)

On voit donc que le traitement par la papaïne sensibilise bien les hématies des 4 étalons, puisque la réaction d'agglutination est positive, en moyenne, pour deux dilutions de plus.

Il nous a tout de suite paru intéressant de constater que la jument n'était pas porteuse d'anticorps actifs vis-à-vis des globules rouges de BOU. La jument a donc été saillie par cet étalon. Sans connaître le groupe contre lequel les anticorps de la jument sont dirigés, on peut déduire, d'après les lois de la transmission héréditaire des groupes sanguins chez les équidés décrites par PODLIACHOUK (37), que le poulain ne pourra être porteur d'un caractère antigénique qui est absent chez les deux parents et que, par conséquent, il ne risquera pas d'accident hémolytique à la naissance.

A la même époque, nous avons fait des expériences d'agglutination croisée, notamment:

sérum de NER/globules de (DIA, (jument, (poulain

sérum de DIA/globules de (NER, (jument, (poulain

sérum du poulain/globules de (DIA, (NER, (jument

Tous furent négatifs.

La dernière série est intéressante et confirme que le taux des anticorps libres de la mère présents dans le sang du poulain est très faible, voire même nul, et qu'il n'est pas intéressant de les y rechercher pour établir le diagnostic.

Nous avons donc laissé évoluer la gestation de la jument, pleine cette fois de BOU.

Au 8ème mois, nous avons refait une prise de sang à la jument, afin de voir quelle avait été l'évolution du taux des anticorps. Au 21.11.73, les résultats furent les suivants: la jument donnait, avec les globules non traités, de:

NER: positive au 1/32
DIA: Positive au 1/16
BOU: négatif à toutes les dilutions.

On peut comparer avec les résultats obtenus en février 1973:

NER: positive au 1/64
DIA: positive au 1/32
BOU: négatif,
et constater que le taux des anticorps a baissé légèrement (une dilution).

Avec les hématies papaïnées, on obtient les résultats suivants:
NER: positive au 1/128
BOU: positive (+) au 1/2
DIA: positive au 1/64.

On enregistre donc, par rapport aux résultats de février, une baisse sensiblement égale des anticorps complets et incomplets.

La jument ne possède toujours pas d'anticorps dirigés contre les hématies de BOU.

Nous avons également testé le sérum de la jument vis-à-vis des globules d'un étalon Pur-Sang, dont nous pouvons obtenir plus facilement les globules rouges:
sérum de la jument/globules d'EXO
globules non traités: positif au 1/32
globules papaïnés: positif au 1/64.

Nous avons pratiqué, avec les mêmes hématies, un test de Coombs indirect, en utilisant une anti-IgG de cheval préparée sur lapin par l'Institut Pasteur (n° 75 088) qui s'est révélé négatif.

Nous avons aussi pu obtenir au mois de décembre 1973 les globules rouges du poulain qui avait été vendu entre temps.

Les hématies non traitées sont agglutinées jusqu'au 1/8; les hématies papaïnées, jusqu'au 1/32; ce qui ne met en évidence aucune différence avec les taux obtenus 10 mois plus tôt.

Le fils de BOU est né le 1er février 1974; il a été autorisé à téter sa mère dès sa naissance et a été l'objet d'une surveillance attentive. Le poulain n'a manifesté aucune faiblesse et s'est toujours comporté normalement.

Nous avons pratiqué des tests d'agglutination des globules du poulain par le sérum de la mère, qui ont révélé une positivité ++ à la dilution 1/2, avec les hématies traitées par la papaïne, comme avec les hématies non traitées. Toutes les autres dilutions furent négatives.

Nous avons également effectué une numération, formule qui a donné les résultats suivants:

globules rouges: 7,06 x 10^6
globules blancs: 7 200
polynucléaires: 49 %
monocytes: 29 %
lymphocytes: 22 %.

On voit donc une légère anémie et une légère augmentation des monocytes. La jument ne semble donc pas s'être immunisée vis-à-vis des antigènes érythrocytaires de BOU, et nous avons conseillé au propriétaire de la jument de la faire à nouveau saillir par lui.

II. OBSERVATION N° 2

La dernière observation que nous avons faite a porté sur une jument trotteur français, affectée à la reproduction depuis quatre ans.

Les deux premières années, la jument avait eu deux poulains de OUI (étalon trotteur français) normaux.

Le troisième poulain, fils de OUI, mourut en présentant un ictère marqué, de même que le quatrième.

Aucun des deux poulains ne nous a été présenté, mais les descriptions de leur propriétaire ont fait penser à une maladie hémolytique néo-natale par incompatibilité sanguine entre OUI et la jument.

L'hémo-agglutination a donné les résultats suivants:

- positif jusqu'au 1/64 avec les globules non traités;
- positif jusqu'au 1/128 avec les globules papaïnés.

Le diagnostic de maladie hémolytique était donc bien confirmé. Entre temps, la jument avait été saillie par un autre étalon trotteur, SYS.

Nous avons aussi réalisé une hémo-agglutination avec les globules rouges de ce dernier. Les résultats ont été les suivants:

- positif jusqu'au 1/128 avec les hématies normales,
- positif jusqu'au 1/512 avec les hématies papaïnées.

Nous avons pu vérifier aussi, sur ce sérum, que le chauffage à 70°C pendant 20 minutes détruisait tous les anticorps érythrocytaires et négativait toute réaction d'agglutination.

De nouvelles réactions faites au mois de mars nous ont permis de confirmer les résultats précédents. A cette occasion, nous avons pu observer une réaction négative dans les faibles dilutions (1/2 et 1/4) qui fait penser à un phénomène de zone, puisque la réaction devenait positive dès le 1/8 et jusqu'au 1/256 pour les hématies non traitées, et 1/512 pour les hématies traitées par la papaïne.

Nous avons donc conseillé au propriétaire de la jument d'appliquer les mesures prophylactiques que nous avons décrites et d'empêcher le poulain de téter en attendant que les tests de compatibilité puissent être faits.

Malheureusement, le poulain est né seul au pré, 8 jours avant le terme, sans qu'on ait pu le surveiller; il a été trouvé sec le matin, ayant sûrement tété. Il devait mourir 24 heures plus tard, présentant tous les signes d'un ictère hémolytique, ainsi qu'ils nous ont été décrits par le propriétaire.

Nous avons aussi recherché, pour cette jument, un étalon vis-à-vis duquel elle n'était pas immunisée. Les réactions d'agglutination ont été négatives vis-à-vis des globules de PER et nous avons pu conseiller au propriétaire de la jument de choisir cet étalon pour la saison de monte en cours.

Durant la gestation de cette jument, nous n'avons pas observé d'augmentation du taux des anticorps et pourtant le poulain a manifesté tous les signes de maladie hémolytique. Il semble bien que la théorie de BRION et BRUNER sur l'importance pronostique de l'augmentation du taux des anticorps (chapitre PATHOGENIE, n° 2) soit ici mise en défaut.

III. AUTRES RECHERCHES

A) Sur des juments ayant avorté

Chez l'homme, l'incompatibilité foeto-maternelle peut parfois être cause d'avortement; aussi avons-nous pratiqué des recherches dans ce sens sur 5 juments ayant avorté au cours de l'année 1973. 4 étaient pleines de EXO et n'ont donné aucune réaction d'incompatibilité, ni avec les hématies non traitées, ni avec les hématies traitées. La 5ème, YFF, était pleine d'un autre étalon, VER, dont il nous fut impossible de nous procurer les hématies, mais les réactions faites avec les globules de 4 de ses fils, ainsi qu'avec ceux de 4 autres chevaux, se sont toutes révélées négatives, permettant ainsi d'écarter de façon pratiquement certaine une éventuelle immunisation foeto-maternelle.

D'autres recherches sérologiques permettront dans ce cas d'incriminer le virus de la rhinopneumonie.

B) Recherches systématiques sur des sérums de juments pleines d'EXO ou sur des sérums de collection.

Sur 18 juments, aucune n'a donné de réaction positive au-dessus de la dilution 1/4.

Nous n'avons donc sûrement décelé, grâce à ces réactions, que des anticorps naturels et pas d'anticorps immuns.

Aucun accident de type maladie hémolytique n'a d'ailleurs été enregistré dans cet élevage au cours de la saison de poulinage.

CONCLUSION

Nous avons pu vérifier qu'une jument victime d'une immunisation foeto-maternelle élabore des anticorps anti-érythrocytaires dirigés contre les hématies de l'étalon avec lequel elle a été accouplée, mais aussi contre les hématies d'autres mâles avec lesquels elle n'a jamais eu de rapports sexuels et qui sont probablement porteuses des facteurs antigéniques intéressés.

Lorsqu'une jument produit un poulain atteint de maladie hémolytique, on peut donc parfaitement continuer à l'exploiter pour la reproduction, à condition de rechercher la compatibilité de son sérum vis-à-vis des hématies des étalons avec lesquels on compte l'accoupler. Nous avons, au cours de nos observations, découvert pour chacune des deux juments un étalon qui permette d'obtenir une gestation compatible; si, pour des raisons de convenance, ou contraint par les impératifs du choix du croisement des lignées, on ne pouvait trouver un tel étalon, on pourrait quand même obtenir un poulain sans incident, à condition de pratiquer un allaitement artificiel durant les quarante premières heures et d'appliquer les mesures prophylactiques que nous avons définies. La première solution est de beaucoup préférable à la deuxième, qui présente quelques difficultés d'ordre pratique.

Vu: Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire,
rapporteur:

Professeur BERTHELON

Vu: Le Directeur de l'Ecole Vétérinaire:

Professeur R. LAUTIE

Vu: Le Président de la Thèse:

Professeur DUCOS

Vu et permis d'imprimer,
Toulouse, le 9.5.1974
Le Président de l'Université Paul Sabatier:

Professeur LARENG

B I B L I O G R A P H I E

1 - ADAMS et JILL (1958): J. Comp. Path., 68, 242.

2 - ARCHER R.K. (1959): The normal haemogram and coagulogram of the English Thoroughbred horse (J. Comp. Path., 69, 390-399.

3 - BAIRD J.D. (1973): Neonatal Maladjustment syndrome in a thoroughbred foal.(Australian Veterinary Journal Nov. 1973, 49.)

4 - BENAZET: Thèse Lyon 1972: Contribution à l'étude des groupes sanguins des équidés.

5 - BERTHELON M. et MEYNARD (1949): Existence de la maladie hémolytique par hétéro-anticorps chez le poulain nouveau-né. Rev. Méd. Vét., 113-127.

6 - BLANCK E. et KAN S.K. (1940): Medföd folsjuka vara en medföd B avitaminosis. Svenk Ved. Tidskr., 45, 214-217.

7. BOUQUET Y. (1969): Les groupes sanguins des Animaux domestiques. Revue de transfusion, 12, 1.

8 - BRION (1949): Sur l'ictère hémolytique du poulain nouveau-né. Rev. Méd. Vét., 100, 229-235.

9 - BRITTON J.W. (1950): A method of handling hemolytic icterus of newborn foals. J. Amer. Med. Vet. Ass., 116, 345-6.

10 - BRUNER D.W., HULL F.E., EDWARDS P.R. and DOLL E.R. (1948): Icteric foals. J. Amer. Vet. Med. Ass., 112, 440-441.

11 - Les mêmes (1948): Passive immunity in the newborn foal. Corn. Vet. 38, 363-366.

sauf DOLL

12 - BRUNER, HULL, DOLL (1948): The relation of blood factors to icterus in foals. Am. J. Vet. Res., 9 237-242.

13 - BRUNER, DOLL, HULL and KINKAID A.S. (1950): Further studies on hemolytic icterus in foals. Am. Vet. Res., 11, 22-25.

14 - CABALLERO A. et coll. (1973): Passage transplacentaire des hématies foetales au cours de la grossesse ou de l'accouchement. Revue Gynécol. 261.

15 - CAROL I.J. and BESSIS (1947): Sur la cause et le traitement des ictères graves des muletons nouveau-nés. C.R. Acad. Sc. Paris, 224, 969.

16 - CHAPLIN, WALLACE et CHANG (1956): Amer. J. Clin. Path. 26, 721.

17 - COOMBS R.R.A., CROWHURST R.C., DAY F.T., HEARD D.H., HINDE I.T., HOOGSTRATENJ and PARRY H.B. (1948): Hoemolytic disease of newborn foals due to isoimmunisation of pregnancy. J. Hyg. Camb. 46, 403-408.

18 - COOMBS R.R.A., MOURANT A.E. and RACE R.R. (1945): A new test for detection of weak and incomplete Rh agglutinins. Brit. J. Exp. Path., 26, 255.

19 - COOMBS R.R.A., MOURANT A.E. and RACE R.R. (1946: In vivo iso-sensitivation of red cells in babies with haemolytic disease. Lancet, 1, 264.

20 - CRONIN M.T.I. (1953): Exchange transfusion in the foal. Vet. Rec. 65, 120-122.

21 - CRONIN M.T.I. (1955): Haemolytic disease of newborn foals. Vet. Rec. 67, 479-484.

22 - DOLL E.R., HULL E.E., BRUNER ( ): Observations on haemolytic icterus in newborn foals. Cornell Vet. 41, 14-35.

23 - DOLL E.R. (1952): Observation on the clinical features and pathology of haemolytic icterus of newborn foals. Am. J. Vet. Res., 13, 504-508.

24 - DOLL E.R., RICHARDS M.G., WALLACE M.E. and BRYANS J.T. (1952: The influence of an equine fetal tissue vaccine upon hemagglutinin activity of mares serums its relation to hemolytic icterus of newborn foals. Corn. Vet. 42, 496-505.

25 - DUCOS et OHAYON ( ): Imcompatibilité foeto-maternelle due aux facteurs A et B et sélection naturelle. Monographie du Centre d'hémotypologie Centre Hospitalier Urbain de Toulouse.

26 - DUCOS, RUFFIE, MARTY (1963): Révélation par la papaïne des anticorps anti A ou anti B sur les hématies du nouveau-né atteint de maladie hémolytique par incompatibilité A B O. Nouv. Rev. Franç. d'Hématol. 3, 624-27.

27 - FARRELLY B.T., BELONJE C.W.A. and CRONIN M.T.I. (1950): The technic of exchange transfusion in the newborn foal. Vet. Rec. 62, 403-404.

28 - FARRELLY B.T. and MILLER W.C. (1954): Equine haemolytic disease; parturient and post parturient treatment of antibody positive mares and their foals. Vet. Rec. 66, 223-224.

29 - FINE J.M. ( ): Les groupes sanguins. Techniques usuelles d'immunohématologie. Ed. de la Tourelle, St-Mandé (94).

30 - FRANKS D. (1959) The red cell antigens of the horse. Antigens defined by immuno iso antibodies. J. Comp. Pathol. 69, 353-366.

31 - FRANKS D. (1960): The red cell antigens of the horse. Ph. D. Thesis, Cambridge.

32 - FRANKS D. (1962): Horse blood groups and hemolitic. Disease of the newborn foal. Am. N.Y. Aca c Sci. 97, 235-250.

33 - JEFFCOT L.B. (1969): Equine Vet. Journ. Vol. 1, n° 4, avril,165.

34 - JUBB K.V.F. and KENNEDY P.C. (1963): Pathology of domestic animals. 1st Ed. Acad. Press. Vol. 1, 256-259.

35 - HARTE M.A., PETERS, DELLESTABLE et DUPREZ ( ): La perméabilité placentaire aux hématies foetales et ses conséquences néo-natales.

36 - PARRY H., DAY F.T. and CROWHURST R.C. (1949): Diseases of newborn foals. Haemolytic disease due to isoimmunisation of pregnancy. Vet. Rec. 61, 435-441.

37 - Mme PODLIACHOUK (1957): Les antigènes des groupes sanguins des équidés et leur transmission héréditaire. Thèse, Paris.

38 - RAVINA J.H. (1966): Passage des hématies foetales dans la circulation maternelle. Presse Médicale, 74, n° 8, 383-384.

39 - ROBERTS E.J. and ARCHER R.K. (1966): Current methods for the diagnosis and treatment of haemolytic disease. Vet. Rec., 79, 61-67.

40 - ROUX B.T. (1971): The immunoglobulines of adult equin and foal sera. Br. Vet. J., 127, 45.

41 - SAINT MARTIN A. (1949): Traitement de l'ictère hémolytique du Muleton. Rev. Med. Vét. 1949, 236-244.

42 - SONODA M., NODA H., KOBAYASHI K. et MAEDE Y. (1972): Clinical and Hematological studies on hemolytic icterus of foals. Experiment reports of equine health laboratory, n° 9, 103-111, Tokyo, Japon.

43 - STEWART et SUSUKI Y. (1964): Genetic system of blood group in horses genetics, 50, 915.

44 - TRUM B.T. (1949): Disease of the foal. J. Am. Vet. Med. Ass., 218-223.